

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean Charles DALSACE

Né à Epinal (Vosges), le 23 Décembre 1893
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Saint-Antoine

CASTRATION OVARIENNE
ET TROUBLES DU
MÉTABOLISME MINÉRAL

A propos d'ostéopathies douloureuses
succédant à la ménopause artificielle

Travail du Service du Professeur agrégé LÉVY-SOLAL

Président : M. Fernand WIDAL, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	N...
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Clinique médicale	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANN.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.	HOVELACQUE . .	Anatomie.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	JOYEUX	Parasitologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LABBE (Henri) . .	Chimie biologique.
BASSET	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LE LORIER	Obstétrique.
BINET	Physiologie.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
BLANCHETTERE .	Chimie biologique.	LEMIERRE	Pathologie médicale.
BRANCA	Histologie.	LEVY-SOLAL	Obstétrique.
BRULE	Pathologie médicale.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
BUQUET	Pharmacologie et matière médicale.	LIAN	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.	METZGER	Obstétrique.
CHIRAY	Pathologie médicale.	MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
CLERC		MONDOR	
DEBRE	Hygiène.	MOURE	
DE JONG	Anatomie pathologique.	MULON	Histologie.
DUVOIR	Médecine légale.	PHILIBERT	Bactériologie.
ECALLE	Obstétrique.	RIBIERRE	Pathologie médicale.
FIESSINGER . . .	Pathologie médicale.	RICHTER Fils . . .	Physiologie.
FOIX		TANON	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HARVIER	Pathologie médicale.	VERNE	Histologie.
HEITZ-BOYER . .	Urologie.	VILLARET	Pathologie médicale.

III. AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		M.	
COUGEROT	Pathologie médicale.	BETTERER	Histologie.
GUENIOT	Obstétrique		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY	{ Clinique chirurgicale.	LERI	{ Clinique médicale
CHEVASSU		LÆPER	
LAIGNEL-LAVASTINE.	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgie
LEREBOULLET .	Clinique médicale in-	RATHERY	Clinique médica'e.
	fantile.	SCHWARTZ	Clinique chirurgie

V. — CHARGÉS DE COURS

M. MAUCLAIRE agrégé	{	Chargé du cours de chir.rgie orthopé-
		chez l'adulte pour les accidentés du
FREY		vall, les mutilés de guerre et les in-
CHAILLEY-BERT		adultes.
LEDoux-LEBARD		Stomatologie.
		Education physique.
		Radiologie clinique.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
ies dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs au-
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA FEMME

A NOS PARENTS

A NOS ENFANTS

MEIS ET AMICIS

A MON MAÎTRE LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL COCHIN

MEMBRE DE L'INSTITUT ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*que je remercie pour les preuves
de bienveillance affectueuse
qu'il m'a prodiguées ainsi que
pour l'honneur qu'il me fait en
acceptant la présidence de
cette thèse.*

A MES MAITRES

M. le D^r KECK, KINDERSPITAL, MUNICH.

Stage .

M. le PROFESSEUR H. HARTMANN.

M. le PROFESSEUR P. LECÈNE.

M. le PROFESSEUR J. L. FAURE.

M. le PROFESSEUR BRINDEAU.

M. le DOCTEUR W. ETTINGER.

M. le DOCTEUR J. ROUX-BERGER.

Externat ;

1918. M. le PROFESSEUR M. LÉTULLE.

1919. M. le PROFESSEUR G. GUILLAIN.

1920. M. le DOCTEUR A. BERGÉ (*in memoriam*).

1921. M. le DOCTEUR J. RENAULT.

1922. M. le PROFESSEUR F. WIDAL.

Internat (Hôpital Rothschild).

1923. M. le DOCTEUR L. ZADOC-KAHN.

Institut Pasteur.

M. le DOCTEUR LEGROUX.

Laboratoire :

M. le PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL.

A MM. LES DOCTEURS :

ASTRUC, BLOCH, BARTHE, BRULÉ, CHARRIER, COURNAND,
BORREL, DEROCHE, (*in memoriam*), DUMAS, DUPONT,
GARRELON, GAUTIER, GENDRON, GIET, GORY, GUILLAU-
MIN, HARTENBERG, HERMET, HERTZ, JOSEPH, LARO-
CHE, LEROUX, LÉVY-LEBHAR, LÉVY-WEIVMANN (*in
memoriam*), MARX PEYRE, WEIL, ROLLAND, SCHWAAB,
TZANCK, WEISMANN-NETTER, WOLF,

DU MÊME AUTEUR

- I. — **Un cas de rougeole atténuée par injection préventive de sérum de convalescent** (en collaboration avec L. Zaidoc-Kahn. (*Revue médicale française* 1923, p. 326).
 - II. — **Infection typhoïdique expérimentale du cobaye** (en collaboration avec M. Gory). (*C. R. des séances de la Société de Biologie*, tome XCII, page 237).
 - III. — **D'une immunisation du cobaye à l'injection de sérum d'éclampsique** (en collaboration avec Lévy-Solal et A. Tzanck). (*C. R. des séances de la Société de Biologie*, tome XCII, page 957).
 - IV. — **Influence de la castration ovarienne sur le métabolisme du calcium et du phosphore** (en collaboration avec Ch. O. Guillaumin). (*C. R. des séances de la Société de Biologie*, tome XCIII, page 1209).
 - V. — **Phosphatémie et fibrome** (en collaboration avec Ch. O. Guillaumin). (*Id.*, page 1208).
 - VI. — **Technique des prélèvements et des biopsies dans la pratique clinique** (en collaboration avec R. Leroux et Dupont). (Un volume, Masson, édit., 1926).
 - VII. — **Infection typhoïdique expérimentale du cobaye** (en collaboration avec M. Gory). (*Annales de l'Institut Pasteur*, 15 février 1926).
 - VIII. — **Phénomène d'Arthus survenu à la suite d'une première injection d'anatoxine diphtérique. Détermination d'une anaphylaxie passive chez le cobaye** (en collaboration avec A. Tzanck et R. Weismann-Netter).- (*C. R. des séances de la Société de Biologie*, tome XCIV, n° 1, 1926, pp. 17-19).
-

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer, au cours de ces dernières années, un certain nombre de femmes qui ont présenté, à la suite d'une castration chirurgicale ou par les rayons X, des douleurs osseuses d'un type spécial.

L'existence de telles ostéopathies, qui doivent être séparées du rhumatisme chronique déformant, leur résistance aux thérapeutiques endocriniennes habituellement employées contre les troubles ordinaires de la ménopause naturelle ou artificielle, nous ont amené à reprendre l'étude des rapports de l'ovaire et du squelette.

La partie expérimentale de ce travail consiste en l'étude du métabolisme du Calcium et du Phosphore dont nous avons envisagé les variations sanguines à l'aide de micro-méthodes avant et après la castration. En fonction des résultats constants que nous avons obtenus, résultats qui confirment l'existence d'une carence minérale entrevue par Leriche, nous avons expérimenté une thérapeutique que nous exposons.

A cette étude pourront peut-être se rattacher d'autres problèmes que nous croyons intimement liés à ces trou-

bles du métabolisme minéral. Le relâchement douloureux des symphyses au cours de la grossesse ne peut s'expliquer par une simple action mécanique. Les algies, les pseudo-rhumatismes de la grossesse, de la dysménorrhée n'ont pas encore trouvé d'explication satisfaisante.

Qu'il nous soit permis de remercier ici tous ceux qui nous ont facilité ce travail. Le professeur agrégé Lévy-Solal, en nous confiant son laboratoire de la Maternité de Saint-Antoine, nous a permis de l'entreprendre et nous a grandement aidé de ses conseils. Notre ami Ch.-O. Guillaumin nous a initié à la technique des micro-méthodes. C'est à lui que nous devons d'être assurés de l'exactitude de nos résultats. Nos amis et camarades, les docteurs E. Bloch, A. Cournand, L. Giet et R. Weismann-Netter nous ont communiqué des observations et confié des échantillons de sang pour analyses. Ils ont bien voulu essayer des traitements que nous leur proposons. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'assurance de notre affectueuse reconnaissance.

Remercions enfin M. Arnette qui, à son habitude, a bien voulu collaborer avec nous pour la présentation de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CLINIQUE

La ménopause et la castration sont accompagnées et suivies d'un ensemble de symptômes maintenant bien étudiés.

Il est classique de décrire : les bouffées de chaleur, les palpitations, les troubles du caractère, l'obésité, l'hypertension qui succèdent si fréquemment à la suspension de la fonction ovarienne.

La thérapeutique de ces symptômes est maintenant bien établie : les extraits glandulaires et une bonne diététique les atténuent le plus souvent, sauf cependant l'hypertension.

Il n'en est pas de même pour d'autres phénomènes qui succèdent souvent à la castration sans que l'on puisse jusqu'ici affirmer d'une façon absolue leurs relations avec la cessation de la sécrétion ovarienne. Le plus important est sans doute le rhumatisme chronique.

Le rhumatisme chronique forme dans la pathologie médicale un grand chapitre que les auteurs s'efforcent à dissocier. Certains d'entre eux (Rathery, Teissier et

Mayet) ont tenté des classifications basées à la fois sur la symptomatologie et sur l'étiologie de ce syndrome.

Parmi les différentes causes probables on trouve sous la rubrique d'auto-intoxication le rhumatisme d'origine ovarienne.

On avait depuis longtemps noté que le rhumatisme chronique apparaissait plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, et son apparition succédait souvent à la période de la ménopause; mais il semble que ce soit Dalché qui ait, le premier, affirmé l'existence d'un rhumatisme ovarien.

Le but de ce travail n'est pas d'étudier le rhumatisme chronique constitué dont la séméiologie est bien connue. Mais parmi les autres accidents de la ménopause naturelle ou artificielle, on voit parfois survenir certaines algies musculaires et osseuses que les auteurs classiques ont généralement passées sous silence.

Une femme vient à la consultation, se plaignant de « douleurs ». Ces douleurs sont plus ou moins violentes, plus ou moins continues; elles présentent souvent des exacerbations à horaire variable.

Leur siège est des plus divers; la malade désigne plusieurs points qui tour à tour ou simultanément la font souffrir : épaules, mains, coudes, genoux, bassin.

La marche est difficile, jamais impossible, mais doit être entrecoupée de repos; la montée ou la descente d'un escalier sont très pénibles; la malade se plaint de ne pou-

voir coudre, de ne pouvoir serrer la main, de ne pouvoir porter un objet un peu pesant.

A l'examen, on ne peut constater aucune déformation, les articulations ne sont pas tuméfiées, la malade indique des points douloureux qu'elle croit souvent articulaires, mais l'examen prouve qu'il n'en est rien, les mouvements passifs sont absolument indolores et ne s'accompagnent pas en général de craquements.

Mais il est à noter que la malade prend des attitudes antalgiques, elle évite tout mouvement qui peut réveiller la douleur, et ce fait est à retenir dans l'apparition d'ankyloses secondaires.

Ces douleurs ne sont donc pas articulaires, mais la palpation méthodique permettra de reconnaître leur origine. Elle est double : il y a des douleurs musculaires et d'autre part il y a des douleurs osseuses que révèle la palpation profonde. Ces douleurs osseuses peuvent siéger en différents points; mais plus souvent au niveau des épiphyses, près des articulations, ce qui explique l'impression des malades.

Si l'on recherche les antécédents de ces malades, on apprend le plus souvent qu'elles n'ont commencé à souffrir qu'après une castration chirurgicale ou par les rayons X; ou que ces douleurs ont apparu au moment de la ménopause. Auparavant elles n'avaient jamais présenté de manifestations douloureuses ou rhumatismales. Il semble que de tous les auteurs qui ont étudié les troubles de la ménopause ou de la castration, seul Leriche (127) ait isolé et décrit ce syndrome caractérisé par :

a) Son apparition dans les mois qui suivent la suppression de la fonction ovarienne.

b) Ses caractères cliniques : douleurs sourdes, erratiques perçues aussi bien dans les muscles que dans les os, plus fréquemment dans les épiphyses. Dans ces cas elles peuvent être prises pour des manifestations rhumatismales. La pression exagère leur caractère contusif profond. Elles s'accompagnent d'une impression de courbature musculaire et d'asthénie bien étudiée par Jayle (104) et Ferry (71), qui, dans sa thèse, relève 57 % de cas d'asthénie musculaire consécutive à la castration.

Cette asthénie, jointe à ces algies crée un certain degré d'impotence fonctionnelle. Cette impotence relative est encore augmentée par des dysesthésies diverses (crampes, picotements) qui ajoutent encore à l'inquiétude des malades.

c) Sa résistance au traitement opothérapique.

Alors que les symptômes d'insuffisance ovarienne s'atténuent assez rapidement sous l'influence d'un traitement opothérapique, les algies ne disparaissent pas; nous verrons plus tard qu'il existe cependant contre elles une thérapeutique active.

d) Son évolution.

Il semble que ces douleurs aient une tendance à s'atténuer d'elles-mêmes au bout d'un laps de temps variant de huit à seize mois. Disparaissent-elles d'elles-mêmes complètement? demandait Leriche. Une de nos observations prouve qu'elles sont susceptibles de gué-

ri son spontanée mais ne sont-elles pas dans certains cas la première phase d'un rhumatisme chronique déformant : nous n'avons pas d'éléments suffisants pour l'affirmer, seules des observations portant sur de nombreuses malades suivies pendant des années pourront permettre de l'affirmer.

Voici quatre observations de malades qu'il nous a été possible d'examiner, et qui nous permettront d'objectiver ce syndrome.

Obs. I. — Mme G... S..., 39 ans.

Une grossesse à terme il y a 13 ans.

Une fausse couche.

Bien réglée.

Rien d'anormal à signaler jusqu'en 1918. A ce moment apparaissent des douleurs passagères dans la fosse iliaque gauche, auxquelles la malade n'attache pas d'importance.

En avril et mai 1920 deux épisodes douloureux, plus précis, plus prolongés. Sensation de tiraillement dans la fosse iliaque gauche, la marche devient douloureuse. On constate une légère augmentation du volume de l'abdomen.

Les règles sont toujours normales en durée et en abondance, et ne sont pas douloureuses.

Examen gynécologique : kyste de l'ovaire gauche, utérus fibromateux.

31 mai 1920: Intervention (Dr Moure).

Anesthésie à l'éther.

Laparatomie sous-ombilicale : on trouve un kyste de l'ovaire gauche, gros comme une tête de fœtus, à pédicule tordu (deux tours de spire). Ponction.

L'utérus présente quelques noyaux fibromateux. L'autre ovaire est scléro-kystique.

Hystérectomie sub-totale. Suture de la paroi en trois plans.

Suites opératoires normales, lever le 18^e jour.

A signaler la persistance pendant quelques semaines d'un écoulement vaginal ne contenant pas de gonocoques.

Après l'intervention, excellent état général, reprise de l'activité normale.

Fin juillet, apparition de bouffées de chaleur, et modifications du caractère qui devient irritable par moments. Ces troubles légers cèdent à l'opothérapie ovarienne, mais reparaissent dès qu'on cesse le traitement. L'appareil cardio-vasculaire est normal, la tension artérielle n'est pas modifiée.

Fin août 1920. — Apparitions de douleurs au niveau du poignet gauche mises sur le compte d'un traumatisme léger. Limitation des mouvements du pouce gauche déterminant une gêne de la préhension. Les mouvements d'opposition surtout sont douloureux. On ne note aucune déformation au niveau des gaines synoviales des tendons des extenseurs et de l'abducteur du pouce.

La palpation révèle une douleur très nette à l'extrémité de l'apophyse radiale.

Aucun traitement (air chaud, électricité, analgésiques) ne calme la douleur.

Fin septembre 1920 : Apparition du même syndrome douloureux au niveau du poignet droit ; mêmes points douloureux osseux.

Une radiographie ne montre pas de modification appréciable de la structure osseuse.

Devant la persistance de cette douleur, entraînant une impotence et une maladresse assez accentuées, bien que ces douleurs ne soient pas à prédominance nocturne, on pratique une réaction de Bordet-Wassermann qui se montre négative.

ÉVOLUTION. — Les douleurs ont duré un an, s'atténuant progressivement, pour disparaître complètement. Depuis quatre ans il n'y a eu aucune récurrence. Pendant deux à trois ans, l'opothérapie ovarienne a été entretenue ; les bouffées de chaleur, les troubles du caractère disparurent progressivement par la suite.

Actuellement tous ces symptômes ont disparu ; l'examen général pratiqué récemment n'a rien révélé d'anormal.

La tension artérielle est de Max. 13, min. 9 (Vaquez)

EN RÉSUMÉ. — Gêne douloureuse de la préhension, et des mouvements d'opposition des deux pouces, associée à un point douloureux, épiphysaire radial bila-

léral. Apparition précoce après une castration double, chez une femme n'ayant aucun passé rhumatismal et chez laquelle on ne trouve ni syphilis, ni blennorragie.

Ces douleurs ont résisté aux différents traitements classiques : et elles ont guéri spontanément au bout d'un an environ.

Obs. II. — Mme R. D.... 42 ans.

Réglée à l'âge de 11 ans après une année de douleurs abdominales et de migraines.

Les règles sont douloureuses et le resteront presque toujours. Elles sont irrégulières pendant 18 mois puis se régularisent.

Mariée à 21 ans. 5 grossesses, toutes douloureuses, terminées par des accouchements prolongés et pénibles. Métrite légère après la deuxième grossesse.

A 30 ans, entre la troisième et la quatrième grossesse, on constate l'existence d'un fibrome et d'une appendicite qui est opérée, mais la malade s'oppose à l'hystérectomie.

Un placenta proevia, causant une hémorragie très abondante, complique la quatrième grossesse qui ne va pas jusqu'à terme.

La mère a nourri ses 5 enfants pendant 10 ou 11 mois, sauf le premier. Ces 5 enfants sont tous bien portants. Aucun antécédent rhumatismal.

En 1921-22 les règles augmentent d'abondance, des métrorragies considérables fatiguent et anémient la

malade; le fibrome augmente de volume. Le traitement par la radiothérapie profonde est ordonné.

Ce traitement (Dr Béclère) est commencé en mars 1924. Séances de 15 à 20 minutes 3 fois par semaine. Ce traitement augmente la fatigue de la malade qui voit encore apparaître ses règles en avril et en mai. Ces règles sont particulièrement abondantes et douloureuses. La fatigue est telle que la malade doit rester beaucoup étendue et prend trois mois de repos à la campagne.

Août 1924 : Apparition de douleurs péri-articulaires et musculaires diffuses. La marche devient difficile, la malade ne peut marcher plus d'une quinzaine de minutes sans s'arrêter. La montée et surtout la descente d'un escalier sont particulièrement pénibles et se font marche par marche. Douleurs lombaires presque continues exacerbées par les changements de position.

Les mains, les poignets sont à ce point douloureux que la malade redoute de donner la main et souffre d'une pression minime.

Les mouvements de préhension sont limités par la douleur : la malade ne peut pas coudre, passer un plat à table, etc.

A l'examen on ne peut noter aucune déformation; les articulations ne sont pas tuméfiées. Tous les mouvements passifs sont possibles et ne sont pas douloureux si on les recherche avec douceur; il n'y a pas de craquements articulaires. Mais en recherchant méthodiquement le siège des points douloureux, on les détermine par la palpation profonde des masses musculaires.

et à la pression des os, non au niveau des articulations mais à leur voisinage immédiat, particulièrement au niveau des épiphyses distales des phalanges, sur lesquelles la pression détermine une douleur très nette.

L'examen des divers appareils ne révèle rien d'anormal.

La tension artérielle est basse : max. : 11, min. : 7 ; les urines ne contiennent ni albumine ni sucre.

EVOLUTION. — L'affection évolue sans aucune modification de l'état général, il n'y a pas de fièvre. Divers traitements sont tentés : opothérapie, iodure de potassium, analgésiques ; mais on note un échec à peu près absolu de toutes les thérapeutiques.

Les différentes algies apparues en août 1924 commencent à s'atténuer avec une extrême lenteur depuis avril 1925. Actuellement (décembre 1925) l'état général est excellent, les douleurs lombaires ont entièrement disparu. Seules persistent encore très atténuées les douleurs au niveau des poignets et des genoux. Mais la marche est devenue beaucoup plus facile, la malade peut coudre, et somme toute mener une vie à peu près normale.

EN RÉSUMÉ. — 3 mois après une castration par les rayons X chez une multipare qui ne présente ni antécédents rhumatismaux, ni syphilis, ni blennorragie, apparition d'un syndrome caractérisé par :

des algies musculaires et osseuses amenant un cer-

in degré d'impotence fonctionnelle, tout en respectant les articulations;
l'échec de l'opothérapie et des divers traitements classiques de la douleur;
le lent retour à la guérison.

Obs. III. — Mme R. M..., 43 ans (consultation de l'Hôpital Andral).

Femme obèse, pléthorique.

Deux enfants bien portants et une fausse couche.

Avait un fibrome dont le diagnostic avait été fait depuis 8 ans et qui était la cause de métrorragies très abondantes.

Vient de subir un traitement par la radiothérapie profonde. L'arrêt des règles date de 3 mois.

Vient consulter parce qu'elle présente des douleurs musculaires et articulaires disséminées, sans aucune exion articulaire, sans signes de rhumatisme.

B. W. négatif.

Echec du traitement opothérapique.

Obs. IV. — (Dr Edmond Bloch)

Mme C..., 44 ans, cuisinière.

A l'occasion d'une grippe, en 1921 on fait l'

te d'un fibrome de la grosseur d'une orange

te époque la malade présente des tr

truels; avance des règles plus abondantes, sans métrorragies.

En mars 1925, le sujet éprouve, à la suite d'une chute, une douleur assez vive dans le ventre. Le fibrome est enclavé, entraînant de la douleur et des troubles de compression dans les membres inférieurs.

Hystérectomie subtotale le 22 juillet 1925.

Un mois et demi après l'opération Mme C... se plaint de douleurs « le long des bras et des avant-bras ». Elle accuse d'autre part une douleur osseuse au niveau de la crête iliaque droite, qui est très sensible à la pression.

Le traitement opothérapique fait disparaître les phénomènes d'insuffisance ovarienne : bouffées de chaleur, transpiration, etc. mais reste sans action sur les algies. La malade se sent incapable de reprendre ses fonctions de cuisinière dans un restaurant. Ces douleurs l'empêchent de dormir. La démarche est difficile, mal assurée.

L'analyse de l'urine montre une phosphaturie considérable. On donne des phosphates minéraux et organiques. L'état général s'améliore (la malade avait beaucoup maigri) mais la douleur persiste, quoique moins accusée.

Fin septembre on commence un traitement par l'acide phosphorique officinal (1 gramme par jour).

Vers le 15 octobre, les douleurs ont totalement disparu et la malade reprend toutes ses occupations sans aucune peine.

Vue fin décembre, Mme C... déclare se bien porter. La douleur au niveau de la crête iliaque a disparu sans

retour, la palpation de la région ne réveille aucune douleur, la marche est facile et n'entraîne aucune fatigue, non plus que la station debout prolongée. Les douleurs des membres supérieurs qui avaient disparu pendant le traitement ont reparu depuis une quinzaine, mais Mme C... avait interrompu d'elle-même l'acide phosphorique qui lui occasionne de légers troubles gastriques.

* *

Telles sont les observations que nous avons pu réunir sur ce syndrome algique simple succédant à la castration ovarienne. Bien que les auteurs avant Leriche ne l'aient jamais isolé d'une façon précise, il semble que l'on puisse le retrouver plus ou moins nettement dans l'amas de publications faites sur les suites de la castration; mais il faut le déchiffrer au milieu des arthrites, rhumatismes, pseudo-goutte, myosite, névralgies, etc., que décrivent les cliniciens.

Ainsi dans une étude portant sur 50 cas d'arthrite de la ménopause et de la castration, Cecil et Archer (41) reconnaissent l'absence d'antécédents rhumatismaux. Il n'y a pas, disent-ils, d'inflammation péri-articulaire, et la synoviale n'est pas épaissie; le liquide synovial n'est pas augmenté de quantité. Et ils notent des signes que nous avons décrits :

- absence d'éléments infectieux, absence de fièvre;
- extrême variabilité des régions atteintes;
- rareté d'une limitation réelle des mouvements;
- douleur très modérée des mouvements passifs.

L'affection s'attaque surtout à l'extrémité des os, qui montrent à la radiographie une légère raréfaction du tissu spongieux.

La douleur et la raideur des membres inférieurs n'obligent que rarement les malades à se servir de cannes et n'exigent jamais l'alitement.

La durée de l'affection serait en général de 1 à 2 ans.

Dans tous les cas les auteurs avouent l'échec absolu de la thérapeutique endocrinienne malgré la relation clinique indéniable entre l'interruption de la fonction ovarienne et l'apparition des phénomènes douloureux.

Fuchs (76), dans une étude qui porte sur 69 femmes traitées par la radiothérapie pénétrante a constaté 14 fois des réactions articulaires (?).

D'autres auteurs ont décrit comme Ferry (71) une myasthénie succédant à l'oophorectomie. Cette myasthénie peut être si marquée que certaines femmes sont réduites à l'inaction pendant plusieurs mois; elles disent que leur jambes les portent mal, qu'elles ne peuvent vaquer aux soins de leur ménage; elles éprouvent une sensation de faiblesse et de lassitude qui les rend incapables d'un effort prolongé.

Nous n'avons publié plus haut que des observations où ce *syndrome algique simple* succède à la castration. En effet dans le but de vérifier expérimentalement certaines hypothèses, nous avons dû limiter ce travail à l'étude de cas où est réalisée une suppression brusque (chirurgicale) ou rapide (rayons X) de la fonction ovarienne.

mais ce syndrome se retrouve dans tous les cas de fonction ovarienne.

A) Ovarite.

Siredey, Dalché (49) signalent l'apparition de douleurs vagues musculaires et articulaires chez des jeunes hommes et des jeunes femmes présentant de la dysménorrhée d'origine ovarienne.

Dans la forme sèche de la sclérose utérine qui est toujours associée à de l'ovarite chronique, Siredey a souvent constaté des arthropathies. Nous avons eu l'occasion d'examiner une jeune fille d'une trentaine d'années présentant des règles irrégulières et douloureuses et qui ressentait des algies semblables à celles que nous avons décrites, et dont le maximum coïncidait avec le moment des règles.

B) Grossesse.

Il semble que l'on puisse considérer la grossesse comme une castration physiologique temporaire. En effet, nous n'avons jamais constaté d'ovulation au cours de la grossesse. D'autre part on peut parfaitement pratiquer une hystérectomie bilatérale au cours de la grossesse sans que celle-ci soit interrompue.

Parfois il apparaît parfois au cours de la grossesse des douleurs osseuses et musculaires que Bar (14) a décrites dans ses cliniques et qu'il a étudiées avec Daunay.

C) Ménopause.

C'est surtout au cours ou à la suite de la ménopause normale qu'apparaissent des phénomènes douloureux qui ont attiré l'attention mais qui souvent ont été décrits comme faisant partie du tableau clinique du rhumatisme chronique ou même de la goutte. La plupart des auteurs signalent des douleurs vagues, de l'asthénie, des douleurs lombaires, parfois même des névralgies (sciatique par exemple). Aucun d'eux semble-t-il n'a isolé ce syndrome bien particulier. Aussi faut-il se livrer à un véritable travail de déchiffrement pour le retrouver au milieu des observations publiées.

Daléas (50) signale des rhumatismes (?) cédant aux extraits thyroïdiens.

Rosin (191) décrit des affections « articulaires » siégeant surtout aux extrémités distales des os et ne donnant jamais lieu à des déformations articulaires marquées.

Nous ne reviendrons pas sur l'étude de Cecil et Archer (41) que nous avons discutée plus haut, et qui traite autant de la ménopause que de la castration.

Jagic et Spengler (101) ont bien étudié la pathologie de la ménopause. Ils décrivent des « états rhumatoïdes » accompagnés de douleurs névralgiques sans altérations marquées au niveau des articulations.

Pineles présente une pseudo-goutte de la ménopause. Contrairement à la plupart des auteurs un traitement *prolongé* par les extraits ovariens aurait amélioré les

malades de Jagie et Spengler (101); mais ne s'agit-il pas là, comme nous l'avons vu, de l'évolution fréquente de l'affection vers une guérison spontanée.

Turar (214) signale des troubles de la sensibilité sous forme de douleurs, de paresthésies; il décrit des myosites, des altérations de la forme des os avec apparition de nodosités d'Heberden, et présente l'affection comme un complexe goutte-rhumatisme consécutif à la ménopause.

Mais quel que soit le nom donné par les différents auteurs à ces algies ils constatent presque tous la fréquence de signes radiologiques; raréfaction du tissu osseux au niveau des épiphyses;

Parfois déformation légère des extrémités osseuses et souvent apparition de nodosités d'Heberden.

Et ils concluent en général à un trouble du métabolisme minéral déterminé par la castration. Nous verrons dans la suite de cette étude, les faits expérimentaux qui militent en faveur d'une telle interprétation.

CHAPITRE II

FONCTION OVARIENNE ET SQUELETTE

L'étude clinique qui précède pose le problème des rapports existants entre la fonction ovarienne et la structure squelettique.

D'une façon plus générale il semble que les glandes génitales : ovaire ou testicule exercent une action incontestable sur le développement du tissu osseux.

De toute antiquité on connaît l'action de la castration testiculaire sur la croissance. L'eunuque continue à grandir beaucoup plus longtemps que les individus normaux; ses cartilages épiphysaires ne se soudent qu'à un âge très tardivement, et le développement particulier de ses membres inférieurs lui donne l'aspect décrit sous le nom de type échassier. D'autres parts certains cartilages (thyroïde par exemple) ne s'ossifient qu'à un âge très tardivement.

Chez les fillettes on n'a guère pratiqué la castration autrefois, qu'en Abyssinie et dans l'Inde (Apert) (6). Des fillettes (hedjeras) étaient castrées pour être servantes dans les gynécées royaux. A l'âge adulte, elles étaient grandes, fortes, musculeuses, le bassin étendu.

étroit, les branches ischio-pubiennes rapprochées, les fesses peu développées, la voix grave.

D'autre part on a remarqué que les fillettes réglées précocement cessent bientôt de grandir et ossifient leurs cartilages de conjugaison.

On pouvait espérer trouver dans les cas d'aplasie ovarienne congénitale des données importantes sur les relations qui existent entre les ovaires et le squelette. Mais ces cas sont infiniment rares et Schickele (197), dans son récent rapport au congrès des gynécologues de langue française n'a pu en relever que deux cas. Mais ces observations offrent un intérêt tel qu'il nous faut les rapporter ici :

Obs. A.— Une femme de 27 ans vient consulter parce qu'elle est stérile et n'a jamais été réglée :

Parties génitales externes peu développées mais bien formées. Hymen non perméable pour le petit doigt, utérus petit, les ovaires ne sont pas palpables.

Cette femme née de parents dont la taille dépasse la moyenne a une taille de 1 mètre 47; son ossature est particulièrement massive, rappelant celle du sexe masculin. La largeur des épaules (41 centimètres) dépasse sensiblement le diamètre bicrête (30,5), l'aspect général du squelette est certainement viril.

Chez cette femme une implantation de deux ovaires au niveau du ligament large a été pratiquée.

A cette occasion on a constaté qu'elle avait un utérus petit (longueur 4,5 centimètres), légèrement cordiforme,

des trompes parfaitement bien développées maîtres petites.

De chaque côté, à l'endroit des ovaires, sur le ligament large, une petite tache blanchâtre, dont l'épaisseur ne dépasse pas celle du ligament.

C'est à cet endroit que de chaque côté un ovaire a été implanté (ovaires empruntés à une femme opérée en même temps pour un simple fibrome). On a observé dans la suite un développement remarquable des organes génitaux externes, du vagin et de l'utérus.

Il y avait donc chez cette femme absence complète des ovaires. Le retentissement de cette aplasie sur le développement particulier du squelette a été remarquable, l'aspect était quasi-viril tant par la carrure massive des os que par leurs rapports entre eux.

Obs. B. (Fränkel) (74). — Chez une femme de 39 ans de tout temps aménorrhéique on constata à l'autopsie l'absence des ovaires et une hypoplasie importante des autres organes génitaux.

Taille 1 mètre 92, les caractères sexuels secondaires sont chétifs, l'aspect plutôt un peu viril; on notait une certaine obésité abdominale, et une augmentation de volume de la thyroïde et du lobe antérieur de l'hypophyse.

Dans son ensemble, cette femme rappelait l'aspect d'un castrat à type obèse et haut de jambes.

* * *

Schickele d'autre part dit avoir observé des jeunes femmes avec des ovaires très rudimentaires; les unes

présentaient un type eunucoïde féminin et étaient très maigres; d'autres par contre avaient une taille tout à fait normale mais présentaient une obésité excessive. L'auteur reconnaît qu'il existe une certaine corrélation entre le développement des ovaires et les phénomènes de croissance et d'ossification, et il ajoute : « les troubles de la croissance féminine sont en rapport certain avec le développement et la fonction insuffisante des ovaires. »

Il serait évidemment important de connaître les résultats de la castration pratiquée sur des fillettes, mais on conçoit facilement que cette opération si courante aux âges où le développement squelettique est arrêté ne soit qu'exceptionnellement pratiquée dans l'enfance, et nous n'avons pu retrouver d'observations faites du point de vue qui nous intéresse. Notons cependant le développement exagéré du squelette chez une fillette présentant une tumeur de l'ovaire.

Recherches expérimentales.

C'est donc à l'expérimentation que de nombreux auteurs eurent recours pour tenter d'élucider cette importante question. La castration chez des femelles de mammifères a donc été pratiquée à différentes époques de leur développement. Ne faut-il pas voir dans l'arbitraire qui a présidé au choix du moment de la castration, les résultats souvent différents que l'on relève dans les diverses observations? Ne devrait-on pas

tenir compte de la maturité ovarienne, comme on le faisait lorsqu'il s'agissait autrefois de créer des castrats ?

Pour Brian (35), l'ovariotomie pratiquée sur des animaux en voie de croissance détermine un prolongement de l'ossification enchondrale. Chez la chatte châtrée, les épiphyses ne se soudent pas, et la durée de l'ossification est prolongée (Parhon) (175).

Von Bergmann (21) pratiquant la castration sur de très jeunes animaux constate un retard de l'ossification et en même temps une calcification plus lente que chez les animaux castrés du même âge. Signalons que Von Falkenhausen (67) trouve après la castration de lapins des deux sexes un abaissement de la fonction de la moelle osseuse, une diminution de l'hémoglobine, et note l'apparition de formes de transition et une lymphocytose marquée, alors que le chiffre total des lymphocytes reste à peu près normal.

Pour Sellheim (202) les chiennes castrées à l'âge de 3 ou 4 mois ont les extrémités plus longues après un an; leurs épiphyses ne sont pas encore soudées, fait qui est à rapprocher de ceux que l'on connaît bien chez les castrats.

Schickele a repris ces expériences sur des lapins et sur des chiennes. Sur les lapines il a obtenu les mêmes résultats : augmentation de longueur des os longs. Chez la chienne les résultats n'ont pas été aussi précis que ceux de Sellheim mais il faut remarquer que les chiennes de cet auteur ont été castrées à l'âge de 3 ou

4 mois alors que Schickele châtrait les siennes à l'âge de 3 semaines. Lorsque la castration est pratiquée aussi tôt ne s'établit-il pas plus facilement des vicariances entre les différentes glandes endocrines ?

Les expériences d'Heymann (91) sont particulièrement intéressantes, car elles s'appuient non sur des constatations cliniques discutables mais sur des dosages chimiques. Il a pratiqué la castration sur quatre femelles de rat de la même portée, et mises au même régime.

1° La femelle qui vivait 41 jours après la castration présentait une teneur normale en P^{205} des parties molles et des os.

2° Celle qui vivait 51 jours après la castration présentait une diminution des phosphates dans les parties molles, mais un contenu normal de P^{205} des os.

3° Celle qui a vécu 88 jours présentait une diminution marquée de P^{205} des parties molles et des os.

4° Celle qui a vécu 126 jours présentait une diminution de la teneur en P^{205} des os; mais la diminution était moins considérable que chez l'animal précédent.

Cette observation mérite d'être étudiée. Elle montre que la castration exerce une action indéniable sur la teneur en phosphore des os, que cette action n'est pas absolument immédiate et qu'elle est précédée par la déphosphatisation des parties molles et enfin que cette action pourrait ne pas être durable.

Ces expériences nous montrent la difficulté d'observer d'une façon complète ce phénomène biologique.

Chaque expérimentateur n'a pu aborder qu'un côté de la question. L'expérimentation sur l'animal, pour porter des fruits; nécessite la collaboration de plusieurs chercheurs : biologiste, anatomo-pathologiste, histo-chimiste, radiographe. Il faudrait non seulement pratiquer la castration à divers âges sur des animaux d'une même portée, et étudier leur métabolisme après castration; mais il faudrait aussi, par l'ablation d'autres glandes endocrines dont on ne sait si l'action est synergique ou antagoniste, éliminer les causes d'erreur. Enfin les greffes d'ovaires après quelques mois de castration permettraient peut-être de résoudre définitivement ce problème. Mais il faut se résoudre actuellement à ces résultats partiels et parfois contradictoires. Nous retrouverons ces mêmes contradictions en parcourant les divers travaux traitant des rapports de la castration avec le métabolisme minéral.

CHAPITRE III

LES FAITS EXPÉRIMENTAUX

Malgré les divergences d'interprétation que nous avons tenté de faire ressortir, un fait semble bien acquis : l'influence de la castration sur le squelette. Comment peut-on suivre, en quelque sorte expérimentalement, les troubles de la minéralisation de l'os qui se traduisent cliniquement soit par des anomalies du développement ou de véritables lésions osseuses, soit, comme nous le croyons, par des signes plus discrets qu'il faut rapporter à leur véritable cause.

Expérimentation sur l'animal.

L'expérimentation est évidemment le procédé le plus séduisant. On peut procéder à la castration ovarienne sur l'animal, à telle époque que l'on désire. Un ou plusieurs animaux de même portée, élevés de même façon, servent de témoins. L'examen méthodique des animaux au cours de leur croissance ; la sacrification de l'animal et l'examen chimique de ses divers organes devraient permettre d'établir des résultats précis. Nous avons relaté plus haut les expériences d'Heymann qui semblent bien démontrer que l'ovariotomie entraîne

une diminution au moins transitoire de la teneur en phosphore des parties molles et des os.

Par contre Silvestri (207) constate chez les animaux castrés une forte rétention de Phosphore combiné à la chaux et à la magnésie.

Reach, faisant des dosages comparés chez des souris castrées et des souris normales, trouve un résultat qui semble paradoxal : les castrats mâles sont plus pauvres en chaux que les animaux témoins, alors que les femelles castrées seraient plus riches en chaux que les femelles normales; et Reach ferait de ce signe un caractère sexuel secondaire !

D'autre part, Luethje (139), étudiant les effets de la castration sur la teneur en phosphore des tissus, semble bien confirmer les résultats d'Heymann. Comparant deux chiennes de même portée dont l'une a été châtrée, l'autre servant de témoin, il condense ses résultats dans la tableau suivant :

TISSU	Chienne-châtrée		Chienne témoin	
	Substance sèche (en grammes)	P ² O ⁵ total (en grammes)	Substance sèche (en grammes)	P ² O ⁵ total (en grammes)
Muscles	1.204,2	26,31	1.330,9	22,65
Sang	174,5	1,81	174,6	1,80
Poumons	203,2	4,32	216,7	5,26
Tube gastro-intestinal .	101,6	1,57	102,4	2,30
Téguments, poils . . .	241,8	1,40	255,6	1,34
Séreuses	365,6	2,70	312,3	2,28
Macération	923,8	7,51	747,0	4,78
Os	1.154,0	46,97	981,0	59,06
P ² O ⁵ total		92,59		99,47

De même qu'Heymann notait une décalcification de l'organisme après la castration, Luethje trouve une déphosphatisation qui n'est pas pour nous étonner puisque l'on connaît bien les relations entre le phosphore et le calcium; les chiffres qui ont trait au squelette sont particulièrement éloquents. Alors que chez la chienne témoin la teneur en P^2O^5 est de 59 grammes 06 pour 981 grammes d'os, elle est de 46 grammes 97 pour 1154 gr. d'os chez la chienne castrée.

Comme nous l'avons dit, ces expériences mériteraient d'être reprises avec la collaboration de plusieurs spécialistes, en pratiquant la castration et le sacrifice des animaux à des époques très variables de la vie génitale pour savoir s'il s'agit de phénomènes constants, s'ils sont transitoires, ou au contraire définitifs.

Malgré le très grand intérêt de l'expérimentation, il était important de pouvoir suivre sur la femme elle-même les variations de la teneur minérale des os et de l'organisme après la castration.

Radiographie

Lorsque l'on veut étudier les étapes de la minéralisation osseuse, on est immédiatement tenté d'employer la radiographie. Cette méthode permet de se rendre un compte exact de l'architecture osseuse. Grâce à elle on peut apercevoir les lésions les plus discrètes et l'on sait bien les services qu'elle a pu rendre dans l'étude de toutes les affections osseuses.

Mais lorsqu'il s'agit d'un squelette d'adulte on ne peut demander à la radiographie de montrer des différences très minimes d'opacité de l'os alors que l'architecture est parfaitement respectée. On sait aussi qu'il est à peu près impossible d'ajuster deux radiographies d'un même point faites à plusieurs mois de distance avec des appareils, des ampoules, des temps et des intensités souvent différentes. Au reste ce n'est généralement pas aux points où siège le maximum de déminéralisation que se rencontre la douleur la plus vive, ainsi que le montre l'étude de l'ostéomalacie ou de la maladie fibro-kystique de Recklinghausen. Que l'on songe alors à la difficulté de radiographier tout le squelette d'un adulte avant et après castration et on éliminera ce procédé insuffisant.

Etude des bilans minéraux

L'étude de l'ostéomalacie, l'ingénieuse hypothèse de Fehling (68), les bons résultats inconstants obtenus par la castration au cours de cette affection (nous reviendrons plus loin sur ce paradoxe apparent) ont amené de nombreux auteurs à rechercher les troubles du métabolisme des matières minérales.

On compare d'abord la quantité des corps minéraux ingérés et celle de ces mêmes corps dosés dans les urines. Puis en 1894, Neumann (162) fit remarquer que les dosages du Calcium et du Phosphore dans les urines étaient

tout à fait insuffisants; c'est surtout par le tube digestif que se fait l'élimination. C'est donc, après Neumann, à la fois dans les fèces et dans l'urine que s'effectuèrent les dosages minéraux. Du résultat de ces analyses on concluait à une rétention ou au contraire à la déperdition de matières minérales par l'organisme.

Cette méthode, pour séduisante qu'elle paraisse, est cependant entachée d'erreur. En effet la teneur minérale des ingesta était calculée d'après des tables préétablies. Ces tables ne peuvent évidemment pas rendre compte des différences parfois considérables entre un échantillon et un autre du même aliment. Il faudrait, pour établir un bilan exact, diviser chaque aliment en deux portions égales : l'une d'elle serait analysée, l'autre servirait à l'alimentation. On voit la complication d'un tel procédé, son application en clinique est d'autant moins facile qu'une telle expérimentation demande à être prolongée plusieurs jours. Et même si on parvient à faire accepter par la malade une alimentation très simplifiée telle que le régime lacté (le lait a une teneur en Calcium très constante) on se heurte à une autre difficulté : c'est de rapporter exactement les excréta aux ingesta correspondants. On connaît l'infidélité de tous les procédés employés, et seule une expérimentation très prolongée, pourrait, en divisant l'erreur, donner un résultat approché mais non exact.

Calcémie et Phosphatémie.

Il faut arriver à une période récente pour trouver un moyen d'étudier avec précision le métabolisme minéral. En effet l'étude des vitamines, les recherches inspirées par la pathologie des glandes endocrines ou du sympathique, etc. ont mis en lumière l'équilibre humoral normal. On a reconnu que de simples dosages chimiques du sang permettent à tout instant de se rendre un compte exact des variations de la teneur minérale de l'organisme. En effet quelle qu'en soit l'origine, — et il ne nous appartient pas de passer en revue ici les diverses thèses en présence — on sait qu'il existe un mécanisme régulateur qui donne à la composition du sang une grande fixité. Il en est ainsi pour l'alcalinité sanguine par exemple et aussi pour la teneur en sels minéraux. Nous n'étudierons pour notre part que les variations de deux corps simples : le Calcium et le Phosphore. Voyons comment ils se présentent dans l'organisme.

Le Calcium¹.

Irrégulièrement réparti dans l'organisme humain, il est surtout abondant dans les os dont il assure la rigidité. Le Calcium des os représente 95 à 98 % du Calcium

¹. Nous avons de nombreux emprunts à la remarquable étude de M. P. Weil et Ch. O. Guillaumin (225), *Le Calcium chez l'homme*.

total. Mais le Calcium prend part à la constitution de tous les tissus. Il n'y a guère que 15 grammes de Calcium pour l'ensemble des tissus mous et des liquides organiques. C'est cependant cette quantité qui représente le Calcium actif et qui est la plus importante au point de vue physiologique.

Dans le sang, la teneur du Calcium est d'une très grande fixité. Elle a été beaucoup étudiée au cours de ces dernières années à l'aide de microméthodes; mais ces méthodes très délicates demandent une grande habitude technique et tous les travaux publiés ne sont pas d'égale valeur (Guillaumin).

Etant donnée la différence de teneur en Calcium des globules et du plasma, on doit toujours considérer isolément ces éléments du sang. L'étude des variations du Calcium globulaire étant encore peu avancée, nous nous sommes uniquement attachés à l'étude du Calcium dans le plasma. Dans le plasma ou dans le sérum, la teneur en Calcium est particulièrement fixe (Halverson et Bergein) (86).

D'après la majorité des auteurs, le plasma contient, chez l'adulte sain et sans distinction de sexe, de 95 à 110 milligrammes de Calcium par litre : 90 à 110 pour Halverson et Bergein, 75 à 90 pour Jansen (102), 90 à 100 pour Schmidt, Erben, Rona et Takahashi, Hamburger et Jansen, 92 à 108 pour Kramer et Tisdall. Avec Guillaumin (85) nous considérons comme normales des variations de 100 à 120 milligrammes de Calcium par litre de plasma ou de sérum.

Dans le plasma, le Calcium se présente sous trois états (Rona et Takahashi) :

a) Le Calcium uni intimement aux albumines, décelé par sa résistance à l'ultrafiltration (Piettre et Villa, Halverson et B. Lyman);

b) le reste est en combinaisons salines telles que bicarbonates, phosphates, etc., mais se trouve :

1° soit à l'état ionisé, qu'on peut mesurer par la formule de Rona et Takahashi;

2° soit à l'état de sels en sursaturation, maintenus en solution par l'abondance des colloïdes du plasma. Cette dernière appellation a été choisie, faute de mieux, par Rona, pour désigner le Calcium correspondant à la différence entre le Calcium total trouvé dans le sang et la somme des deux premières fractions (Guillaumin).

Le Phosphore.

Il semble que la question du Phosphore ait été moins étudiée et offre plus d'obscurités que celle du Calcium. Dans ces derniers temps on a mis en évidence le rôle du Phosphore dans la précipitation des sels de chaux. Cette intervention serait elle-même sous la dépendance de facteurs variés : vitamines, lumière, etc. Depuis longtemps (Trousseau) on considérait le Phosphore comme le médicament spécifique du rachitisme. MacCallum (140) et Nina Simmonds ont montré que le rapport entre le Calcium et le Phosphore du régime est plus important

au point de vue de la calcification que les quantités absolues des sels calcaires et phosphorés. C'est en diminuant la teneur en phosphore du régime que Pappenheimer a pu réaliser le rachitisme expérimental. Le rachitisme se traduit par une hypocalcémie et une hypophosphatémie. On sait bien maintenant que la guérison du rachitisme est annoncée par le relèvement de ces deux facteurs.

Dans le sang, le Phosphore se retrouve sous trois états :

1° Phosphore albuminoïdique. C'est le Phosphore organique qui ne peut être dosé qu'après destruction de la molécule par calcination ou minéralisation;

2° Phosphore lipoidique ou phosphatide dont les composants les plus intéressants sont les lécithines.

3° Phosphore inorganique ou Phosphore salin. C'est ce dernier surtout que nous avons dosé. C'est en effet le Phosphore salin qui dans le sang présente le plus de fixité. En effet chez l'enfant, alors que le Phosphore total du plasma est 10 fois moins abondant que chez l'adulte, le Phosphore salin ne varie pas. C'est enfin de lui que l'on part pour obtenir la teneur en Phosphore organique, par simple différence avec le Phosphore total.

Nous avons dosé le Phosphore comme le Calcium dans le sérum sanguin, où sa teneur est plus fixe que dans les globules, et nous considérons comme normales, avec Guillaumin, les variations de 120 à 150 milligrammes de Phosphore exprimé en PO_4H^3 par litre de sérum.

Etude des résultats.

A la lumière de ces notions générales nous pouvons passer en revue les études faites jusqu'à présent sur la calcémie et la phosphatémie dans leurs rapports avec la castration ovarienne.

Th. Malamud et Mazzocco (145), étudiant la calcémie chez 22 femmes réglées et 22 femmes après leur ménopause, trouvent les résultats suivants :

La calcémie moyenne a été de 7,76 milligrammes pour 100 centilitres de sang chez les premières et 6,62 pour cent chez les secondes. Par contre ces auteurs dont les résultats ne sont pas à l'abri de toute critique (Guillaumin) trouveraient une calcémie augmentée dans les cas de ménopause précoce (endocrinopathies, syphilis, castration). Ils admettent d'ailleurs qu'il ne peut s'agir là que d'une conclusion provisoire.

Blanchetière (26), ayant eu l'occasion d'examiner un certain nombre de sujets après ovariectomie ou après la ménopause, publie les résultats suivants (nous n'empruntons à son tableau que les chiffres du Calcium) :

I. — Après ovariectomie.

Sujets	Sang total	Sérum
	Ca %	Ca %
1	10,9	10,4
2	18,7	17,1
3	19,6	20,5
4	11,4	17,4
5	15,4	18,7
6	14,2	19,0

II. — A la ménopause.

Sujets	Sang total	Sérum
	Ca, %	Ca %
7	13,5	10,4
8	28,6	11,4
9	14,1	17,0
10	21,3	25,7

Ces chiffres, dit l'auteur, confirment l'opinion de Leicher (125) sur l'effet de la castration, car dans 4 cas sur 6, l'augmentation du Calcium est très notable et, dans un cinquième, elle est moindre, bien qu'elle dépasse encore la dose moyenne.

Ces chiffres de calcémie sont très supérieurs à ceux que nous avons trouvés dans la littérature et à ceux de nos dosages; d'autre part, il eût été intéressant de connaître le taux de la calcémie avant l'ovariotomie ou la ménopause, car ces sujets avaient peut-être déjà pour la plupart une calcémie supérieure à la normale.

Dans un important travail, Adler (1), étudiant les relations de l'ovaire avec le contenu du sang en chaux trouve chez deux sujets les résultats suivants :

N°	Nom	Quantité de sang	Poids de Ca O	Ca O en %	Moyenne de Ca O %	Ca %	Temps de coagulation
Avant la castration.							
1	G.	33,25	0,0046	0,0138		0,098	
	Contrôle	33,25	0,0048	0,0144	0,0141	0,103	2 min. 35 sec.
2	M.	37,99	0,0048	0,0126	0,0123	0,090	2 min. 25 sec.
	Contrôle	37,99	0,0046	0,0121		0,086	
Six semaines environ après la castration							
1	G.	18,60	0,0017	0,0091	0,0091	0,065	2 min. 45 sec.
	Contrôle						2 min. 55 sec.
2	M.	33,75	0,0025	0,0074		0,052	2 min. 45 sec.
	Contrôle	28,25	0,0022	0,0077	0,0076	0,055	2 min. 55 sec.

On voit qu'il y a après la castration un abaissement très net de la calcémie en même temps qu'un retard de la coagulation.

Adler rapporte des résultats expérimentaux particulièrement intéressants : les ovaires d'une poule sont irradiés avec une dose de 24 unités Holzknecht. Les dosages pratiqués avant et après castration donnent les résultats suivants :

N°	Quantité de sang	Poids de Ca O	Ca O %	Moyennes de Ca O %	Ca %	Temps de coagulation
Avant l'irradiation.						
H. 9	28,48	0,5029	0,0102			
Contrôle (N.)				0,0107	0,076	1 min 45 sec.
Contrôle (N.)	35,6	0,0040	0,0112			
Cinq semaines après l'irradiation.						
H. 9	36,75	0,0025	0,00680			1 min. 50 sec.
Contrôle (J.)	36,75	0,0026	0,00707	0,0069	,049	1 min. 55 sec.

On note donc une diminution considérable de la teneur en chaux du sang après irradiation des ovaires.

Il s'ensuit, dit Adler, que c'est l'appareil folliculaire qui agit sur le contenu du sang en chaux; et l'auteur conclut :

« En l'absence de l'activité ovarienne, la diminution du métabolisme de la chaux doit aller de pair avec une diminution du contenu en chaux du sang ».

Tels sont les chiffres que nous avons pu recueillir sur la calcémie avant et après la castration.

Il semble que l'étude de la phosphatémie, dans les mêmes conditions, ait moins intéressé les chercheurs, car, si les dosages du Phosphore sanguin ont été pratiqués dans l'étude du rachitisme, de la tétanie, de l'ostéomalacie et des diverses avitaminoses, nous n'avons pas trouvé de dosages précis, pratiqués dans l'esprit de nos recherches. Cette carence peut surprendre quand on sait le rôle joué par le Phosphore dans la fixation de la chaux sur le squelette. Les seules recherches pratiquées sur l'animal par de nombreux auteurs [Curatulo et Tarulli (46), Pinzani (178), Falk et Schultz (66), Neumann et Vas (163), Prosper Mossé et Oulié (159), etc.] ont porté exclusivement sur les bilans phosphorés ou sur l'analyse chimique des cadavres d'animaux sacrifiés. Nous savons ce qu'il en faut penser et ne nous étonnerons pas des nombreuses contradictions. Luethje (139) et Noorden (165) concluent que l'effet de la castration sur le métabolisme phosphoré est très variable. Par contre, Heymann, reprenant la question en 1904 conclut :

1° Il est certain que la castration des femelles bien portantes n'entraîne aucune rétention phosphorée durable;

2° Il semble plutôt qu'à la suite de la castration, il se produise une diminution du contenu en phosphore de l'organisme.

3° Cette diminution semble atteindre aussi bien les phosphates des parties molles que ceux du squelette;

4° Le contenu en lécithine ne semble pas influencé par la castration.

Disons tout de suite qu'à plus de vingt ans de distance, nos dosages nous ont permis de confirmer, dans leur ensemble, les résultats de l'expérimentation d'Heymann.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DE LA CALCÉMIE ET DE LA PHOSPHATÉMIE

Plan de recherches.

En présence des résultats si discordants que nous avons exposés dans les chapitres précédents, notre but a été de rechercher, par des analyses de sang avant et après castration chirurgicale, si cette opération entraînait des modifications de la teneur en Calcium et en Phosphore.

D'autre part nous avons effectué des dosages de Phosphore et de Calcium dans le sang des femmes ayant subi une castration; quand l'opération avait été suivie du syndrome algique que nous avons décrit.

Notre but était de rechercher :

1° Si la castration est généralement suivie d'une déminéralisation brusque se traduisant par un abaissement du taux de la calcémie et de la phosphatémie.

2° Si chez des femmes castrées présentant des algies ce taux est plus bas que normalement.

3° Si chez d'anciennes opérées ce taux se rapproche à nouveau de la normale.

Téchnique

Les prises de sang ont été pratiquées le matin en dehors des périodes digestives pour éviter des variations possibles.

Vingt centimètres cubes environ étaient recueillis sous huile de paraffine pour éviter les altérations et les oxydations.

Après coagulation le sérum était analysé avec les techniques suivantes :

Dosage du calcium dans le sérum (Guillaumin).

On sélectionne toute la verrerie nécessaire qui est lavée à HCl, puis à l'eau distillée et séchée, (des erreurs de dosages fréquentes étant dues aux apports de Calcium par des instruments insuffisamment nettoyés); puis on mesure dans un tube :

Sérum 5 cc.

Eau 15 cc.

Acide trichloracétique à 20 % 5 cc.

— Agiter énergiquement.

— Jeter après deux ou trois minutes sur un filtre lavé aux acides et *rigoureusement* exempt de calcium.

— Le filtrat est recueilli dans un tube à essai.

— Dans un tube à centrifuger en verre Pyrex et à fond conique, contenant environ 30 cc.

Mesurer 10 cc. du filtrat (valant 2 centimètres cubes de sérum).

Ajouter 1 cc. de solution saturée d'oxalate d'ammoniaque et Q. S. d'ammoniaque diluée pour arriver à une réaction correspondant à peu près à pH5 (vieux rose du rouge de méthyle.)

— Repos de 30 minutes à 60 minutes au maximum.

— Centrifuger 2 à 3 minutes (2 à 300 tours).

— Eliminer l'eau-mère en retournant le tube et en laissant égoutter le tube 2 ou 3 minutes, le bord appuyé sur un papier filtre propre, essuyer les parois supérieures du tube avec un linge propre.

— Délayer le culot dans 5 cc. d'eau bouillante, en rinçant les parois. — Centrifuger à nouveau. — Eliminer l'eau de lavage et recommencer une deuxième fois.

Le précipité étant séparé après le deuxième lavage, ajouter :

3 cc. d'acide sulfurique environ normal (à 50 p. 1.000).

— Porter au bain-marie jusqu'à ce que le liquide intérieur atteigne 80° (prendre un petit thermomètre comme agitateur).

— Retirer du bain-marie et verser à l'aide d'une microburette une solution centinormale de permanganate de potasse jusqu'à apparition d'une coloration persistant au moins 1/2 minute.

— Déterminer dans une opération à blanc sur le même volume d'eau distillée et dans un tube semblable de

MnO^4K N/100 nécessaire à l'obtention d'une teinte de même intensité. Le retrancher du volume de MnO^4K employé au dosage. Ceci déduit, le résultat du dosage est dans ces conditions et par litre :

1 cc. de MnO^4K centinormal = 100 mmgr. de Ca par litre de sérum.

Remarque. — Il est nécessaire de vérifier fréquemment le titre de la solution de MnO^4K à l'aide d'une solution centinormale d'oxalate de soude, faite non pas dans l'eau distillée mais dans SO^4H^2 normal qui en assure la conservation pendant au moins un mois.

Dosage du Phosphore salin.

On applique, en principe, la technique de Denigès, légèrement modifiée par Ch. O. Guillaumin.

REACTIFS.

Solution A :

Mélange à parties égales de :

Solution aqueuse de molybdate d'ammoniaque à 10 % et d'acide sulfurique.

Cette solution doit être incolore (à rejeter quand elle bleuit).

Solution B :

Solution de chlorure stanneux, vieille de 24 heures au plus et faite de la façon suivante :

Dans un tube à essai gradué à 20 cc. verser :

HCl pur 4 cc.

Solution de sulfate de cuivre à 2 % . . . 2 gouttes

Etain en feuilles ' 0 gr. 20

Faire dissoudre en chauffant légèrement, compléter à 20 cc., avec de l'eau distillée.

Après mélange laisser reposer (il reste toujours quelques flocons noirâtres qui ne se dissolvent pas).

Solution C :

On prépare une solution titrée de Phosphate acide de potassium à 5 gr., 50 par litre, de celle-ci on obtient la solution étalon (C) en diluant 10 cc. de la première à 1 litre. La solution C a pour titre 1 cc. = 0 mgr. 040 d'acide phosphorique, exprimé en PO^4H^3 .

DOSAGE.

Disposer de deux tubes à essai gradués à 25 cc. L'un servira d'étalon, l'autre aux essais.

Dans ce dernier verser :

2 cc. du filtrat sérique qui a servi pour une part au dosage du calcium.

Oc. c. 5 de la solution sulfomolybdique (A),

Eau Q S p. 25 cc. — Mélanger.

Dans le tube étalon :

1 cc. de solution d'acide phosphorique (C),

0, 4 d'acide trichloracétique à 20 %,

0,5 de la solution (A),

Eau Q. S. pour 25 cc.

— Mélanger.

Ajouter dans chacun d'eux 0 cc., 4 de la solution stanneuse (B); mélanger, et comparer au colorimètre les colorations obtenues après cinq minutes.

Si le rapport entre les colorations est supérieur à 1,5, la règle des proportions usitée en colorimétrie (loi de Beer) cesse d'être applicable; on recommence le dosage avec une prise d'essai moins ou plus importante ou bien on effectue une correction d'après une courbe, établie par Ch. O. Guillaumin en fonction des teneurs en PO^4H^3 et de l'intensité de coloration et applicable ici parce que les divers réactifs présents susceptibles d'influencer les intensités de coloration : acide sulfurique, trichloracétique, etc... sont toujours en proportions constantes.

Nous considérons comme normales, avec Guillaumin, les variations suivantes :

Calcium total 95 à 120 milligr. par litre.

Phosphore salin exprimé en PO^4H^3 : 120 à 150 par-fois jusqu'à 100 milligr. parce que plus rapidement variable que le calcium.

PREMIER GROUPE

Calcémie et phosphatémie avant et après castration

A. — Madame Le... Jeanne, 40 ans.

Entrée le 16 sept. 1925.

Opérée le 21 septembre. Utérus fibromateux fixé à la paroi par les 2 ligaments ronds. (Hystéropexie ancienne).

Hystérectomie subtotale.

1° Dosage le 20 septembre (*avant castration*).

Ca total... mmgr. ‰ 106

PO⁴H³.... mmgr. ‰ 300

2° Dosage le 28 sept. (6 jours *après castration*).

Ca total... mmgr. ‰ 90

PO⁴H³.... mmgr. ‰ 380

B. — Madame V... Apolline, 51 ans.

Entrée le 16 septembre 1925. Opérée le 21 septembre : double hydrosalpinx énorme inclus dans le Douglas. Libération de l'utérus fibromateux.

Hystérectomie supravaginale.

1° Dosage le 20 sept. (*avant castration*).

Ca total... mmgr. ‰ 102

PO⁴H³.... mmgr. ‰ 275

2° Dosage le 30 sept. (9 jours après castration).

Ca total... mmgr. ‰ 87

PO⁴ H³... mmgr. ‰ 87

C. — Madame L..., Marguerite, 47 ans.

Entrée le 16 septembre.

Opérée le 21 septembre : malade dont l'utérus a été antérieurement fixé (Doleris).

Hystérectomie subtotale pour utérus fibromateux.

1° Dosage le 20 sept. (avant castration).

Ca total... mmgr. ‰ 93

Po⁴H³... mmgr. ‰ 205

2° Dosage le 30 sept. (9 jours après castration)

Ca total... mmgr. ‰ 81

PO⁴H³... mmgr. ‰ 118

D. — Madame Ju..., Marie, 47 ans.

Entrée le 9 septembre.

Opérée le 16 septembre.

Gros fibrome utérin développé dans le corps et gros fibrome sous-péritonéal.

Hystérectomie subtotale.

1° Dosage le 14 sept. (avant castration).

Ca total... mmgr. ‰ 76

PO⁴H³... mmgr. ‰ 560

2° Dosage 28 sept. (12 jours après castration)

Ca total... mmgr. ‰ 92

PO⁴H³... mmgr. ‰ 215

E. — Madame G..., 39 ans.

Entrée le 2 septembre 1925.

Opérée le 8 septembre.

Extirpation d'un énorme kyste de l'ovaire droit adhérent, végétant, multiloculaire, et d'une grosse masse salpyngienne gauche.

Hystérectomie subtotale.

1° Dosage 8 septembre (*avant castration*).

Ca total... mmgr. ‰ 95

PO⁴H³... mmgr. ‰ 89

2° Dosage 16 septembre (8 jours *après castration*).

Ca total... mmgr. ‰ 72

PO⁴H³... mmgr. ‰ 325

F. — Madame Th..., 41 ans.

Entrée le 10 novembre 1925.

Opérée le 15 novembre.

Gros fibrome utérin.

Hystérectomie subtotale.

1° Dosage 14 novembre (*avant castration*).

Ca total... mmgr. ‰ 90

PO⁴H³... mmgr. ‰ 320

2° Dosage 4 décembre (20 jours *après castration*).

Ca total... mmgr. ‰ 92

MO⁴H³... mmgr. ‰ 129

G. — Madame Tam..., Louise, 42 ans.

Entrée le 10 novembre 1925.

Opérée le 15 novembre 1925.

Métrite hémorragique.

Hystérectomie totale.

1° Dosage le 14 novembre (*avant castration*).

Ca total mmgr. ‰ 88

PO⁴H³ mmgr. ‰ 85

2° Dosage le 7 décembre (22 jours *après castration*)

Ca total mmgr. ‰ 95

PO⁴H³ mmgr. ‰ 101

H. — Madame B..., Marguerite, 29 ans,

Entrée le 11 novembre 1925.

Opérée le 15 novembre 1925.

Gros fibrome.

Hystérectomie totale.

1° Dosage le 14 novembre (*avant castration*)

Ca total mmgr. ‰ 100

PO⁴H³ mmgr. ‰ 105

2° Dosage le 7 décembre (23 jours *après castration*)

Ca total mmgr. ‰ 105

PO⁴H³ mmgr. ‰ 81

Nous pouvons résumer ces dosages dans le tableau
suivant :

Observ.	Ca total en mmgr. par litre			P. exprime en $\text{Po}^4 \text{H}^3$ en mmgr. par litre		
	Avant castration	Après castration	Différence	Avant castration	Après castration	Différence
A	106	90	— 16	300	380	+ 80
B	102	87	— 15	275	87	— 188
C	93	81	— 12	205	118	— 87
D	76	92	+ 16	560	215	— 345
E	95	72	— 23	89	325	+ 236
F	90	92	+ 2	320	129	— 195
G	88	95	+ 7	85	101	+ 16
H	100	105	+ 5	105	81	— 24

On voit donc que sur ces 8 malades sept ont présenté une calcémie ou phosphatémie abaissée après la castration. Chez d'eux d'entre elles (B et C) les deux éléments ont diminué.

Une seule (G) a présenté une augmentation d'ailleurs minime de la teneur en Calcium et en Phosphore. Mais il s'agissait d'une malade atteinte de métrite hémorragique, qui avait perdu beaucoup de sang dans les semaines qui précédaient l'opération et dont la phosphatémie et la calcémie étaient particulièrement basses.

DEUXIÈME GROUPE.

Malades présentant actuellement un syndrome algique.

Madame R. M., 43 ans.

Fibrome, métrorragies depuis 7 ou 8 ans.

Traitement par radiothérapie profonde, terminé depuis trois mois.

Douleurs musculaires, articulaires. B.-W. négatif.

Ca total PO^4H^3

89 105

Madame F..., 52 ans.

Douleurs musculaires et articulaires depuis 9 ans dont le début a coïncidé avec la ménopause.

A déjà présenté des douleurs articulaires au moment d'un arrêt de règles vers 30 ans.

T. A. 14/9

Ca total PO^4H^3

103 102

Madame P..., 43 ans.

Hystérectomie totale pour métrorragie il y a deux ans.

Actuellement maux de tête. Engourdissements des membres; douleurs vagues au niveau des membres inférieurs; quelquefois légère enflure des phalanges.

Ces douleurs seraient particulièrement violentes chaque mois au moment où elle devrait avoir ses règles.

T. A. 17 /8,5 — Urée : 0,25; — Wassermann : négatif.

Ca total	PO ⁴ H ³
98	90

On remarquera chez ces trois malades le chiffre particulièrement bas de la calcémie et de la phosphatémie coïncidant avec la présence d'algies du type que nous avons décrit.

TROISIÈME GROUPE

Malades ayant présenté un syndrome algique

Madame S,..., Observation I (actuellement guérie)

Ca total 96 PO_4H^3

96 228

Madame D..., Observation II (en voie de guérison
mais souffrant encore)

Ca total 103 PO_4H^3

103 108

Chez la première de ces deux malades si le taux de la calcémie est bas, la phosphatémie est particulièrement élevée, comme nous l'avons noté avec Ch. O. Guillaumin (51) dans 6 cas de fibromes.

Par contre chez la seconde qui souffre encore mais avec beaucoup moins d'intensité les deux chiffres de calcémie et de phosphatémie sont tous deux extrêmement bas.

CHAPITRE V

LE PARADOXE DE L'OSTÉOMALACIE

Il semble bien démontré par nos dosages que la castration entraîne le plus souvent un abaissement de la teneur minérale du sang.

Cette déminéralisation, lorsqu'elle est durable, éclaire la pathogénie des algies que nous avons décrites, et qui ressemblent tant à celles que l'on rencontre au cours de l'ostéomalacie (Buttenweiser 38). Et pourtant nous n'ignorons pas que les idées classiques sur cette affection, ainsi que les résultats obtenus à la suite de la castration dans l'ostéomalacie puerpérale, semblent en opposition flagrante avec l'idée que nous exposons dans ce travail.

La pathogénie de l'ostéomalacie est certainement une des plus confuses. De nombreuses étiologies ont été proposées et il suffit de parcourir les traités pour concevoir l'obscurité de la question. Tour à tour on a invoqué une dyscrasie acide (Bouchard, Rindfleisch, Comby), l'infection (Zur, Furstenberg, Henning, etc.), la tuberculose (Poncet, Leriche); des troubles du système

nerveux (Ogle, Talamon, Buddington) et surtout des troubles des glandes endocrines. Toutes les glandes ont été passées en revue et récemment encore Trémolières, Olivier, Huguenin et Héraux publiaient un cas d'ostéomalacie qui semblait en relation avec des adénomes parathyroïdiens et des lésions chroniques du corps thyroïde.

Parmi ces différentes pathogénies, étant donnée la plus grande fréquence de l'ostéomalacie chez la femme, les ovaires furent mis en cause. A la suggestion de Porro, Fochier (de Lyon) et Lévy (de Copenhague) parmi d'autres auteurs ont tenté l'amputation supra-vaginale de l'utérus gravide et des ovaires, comme complément de la césarienne dans certains cas d'ostéomalacie et ils notèrent que l'opération avait un effet thérapeutique favorable.

Fehling (68) pratiqua simplement l'ovariotomie sur un certain nombre de sujets ostéomalaciques. L'opération fut suivie de résultats si remarquables que Fehling arriva à la conclusion que l'ostéomalacie est due à l'activité pathologique exagérée des ovaires.

Il faut avouer que l'examen histologique des ovaires d'ostéomalaciques n'a permis de trouver aucune lésion caractéristique et constante. Ogata, Truzzi, Bulins ne trouvent que des lésions extrêmement disparates ou banales.

D'ailleurs les résultats thérapeutiques fournis par la castration sont extrêmement divers. Les constatations de Fehling sont confirmées par de nombreux auteurs

(Winckel, Muller, Hoffa, Hofmeier, Schauta, Gueniot, Volkmann, Seligmann). Mais d'autres auteurs — aussi nombreux — signalent des cas où l'opération est restée sans résultat (Poppe, Kunz, Latzko, Loehnlein, Morisani, Guserav, Neumann).

En outre bien des cas qui semblaient guéris après l'intervention présentèrent une rechute quelques mois après (Hofmeier).

Bonnamour et Badolle (31) dans une étude parue en 1913 adoptent les conclusions de Mac Crudden (141) à savoir que la castration agit sur la perte du calcium en provoquant une rétention et qu'elle agit en rétablissant l'équilibre phosphoré et calcaire — « équilibre qui était sans doute entravé par le fonctionnement normal ou peut-être exagéré de l'ovaire » — indépendamment d'autres facteurs.

Il semble cependant que les choses ne se passent pas ainsi. En effet Capellani (39) trouve une diminution de la calcémie après castration chez deux ostéomalaciques. Ces constatations sont confirmées par Adler (1) qui faisant le dosage de la calcémie chez une ostéomalacique traitée par les rayons X trouve les résultats suivants :

Avant irradiation : la calcémie était de 0,098 % de CaO. et après 2 irradiations avec 4 unités Holzknecht, la calcémie n'était plus que de 0,072 % de CaO.

Jusqu'à ces dernières années nombre d'auteurs, en présence de ces résultats — qui s'accompagnaient d'une apparente amélioration — ont pu croire qu'il s'agissait d'une rétention minérale dans les os et dans les parties

molles, mais nous savons bien maintenant qu'il n'en est rien. Le Calcium et le Phosphore non fixés s'éliminent rapidement par les fèces et l'urine; et la teneur minérale du sang exprime exactement l'état de déminéralisation ou de reminéralisation de l'organisme. Blum Delaville et Van Caulaert (28) trouvent dans l'Ostéomalacie des chiffres de calcémie extrêmement faibles. Nous-mêmes dans deux cas d'ostéomalacie avons pu observer les chiffres suivants :

Sujets	Ca en mmgr. 0/00	P. Salin exp. en PO_4H_3 en mmgr. 0/00
1	109	90
2	95	97

D'autre part on a pu donner à des animaux (Levy) ou à des femmes, des quantités considérables d'extraits d'ovaires sous toutes les formes sans jamais obtenir le syndrome ostéomalacique, ni même des variations bien notables de la teneur minérale du sang.

Mais comment expliquer alors certaines guérisons de l'Ostéomalacie après castration ovarienne? La plupart des ovariectomies ont été pratiquées au cours des ostéomalacies puerpérales. La plupart des malades avaient eu des grossesses multiples et souvent rapprochées. Une statistique allemande estime à plus de six le nombre de grossesses par malade. Or, on connaît bien et l'on peut mesurer les prélèvements considérables en produits minéraux opérés sur l'organisme maternel par la grossesse et l'allaitement.

L'effet favorable de la castration sur l'Ostéomalacie puerpérale devient alors facilement explicable. Dans l'ostéomalacie on note le plus souvent une amélioration à la fin d'une grossesse et une rechute seulement au cours d'une nouvelle grossesse. S'il n'y a pas de nouvelle gestation, il n'y aura pas de rechute, et l'on notera alors ces temps d'arrêts dans l'évolution et même des guérisons complètes après l'ovariotomie.

Mais il n'en est pas toujours ainsi et nous avons pu observer une malade chez qui la castration a semblé au contraire donner un coup de fouet au processus de raréfaction osseuse :

Observation V

Mme Ber..., (Rebecca) 32 ans, entre à l'hôpital de Rothschild, service du docteur Hertz, le 28 avril 1923.

Cette malade primipare avait accouché en juillet 1922 à l'hôpital de Nantes (accouchement spontané).

Après son accouchement on aurait diagnostiqué un kyste de l'ovaire ou un fibrome utérin qu'elle refuse de laisser opérer. Elle quitte la maternité au commencement d'août et mène une vie normale jusqu'en janvier 1923. A partir de cette date elle souffre dans le membre inférieur droit, dans les régions fessière et crurale sans signe de sciatique et depuis un mois elle éprouve des douleurs plus violentes dans le genou droit, rendant la marche plus difficile. Elle consulte à nouveau et on constate une tumeur du petit bassin.

Examen (Docteur Hertz) :

Palpation : ne donne rien.

Toucher.: dans le cul-de-sac droit masse de la grosseur d'une orange de consistance assez dure, un peu irrégulière. Peu mobile, à peu près indolore.

Col mou entr'ouvert.

Cul-de-sac gauche normal.

Corps utérin perceptible en antéflexion normale.

Signes fonctionnels : Pas de douleur.

Retour de couches 5 mois après son accouchement.
Depuis : règles normales, mais quelques hémorragies entre les règles depuis cinq mois. Douleurs au niveau du membre inférieur droit rendant la marche difficile. Prédominance de la douleur au genou — quelques douleurs à la face postérieure de la cuisse, mais pas de signes nets de sciatique.

Albumine : 0 — Sucre : 0.

Pas d'antécédents personnels.

Opération le 30 avril 1923 (Docteur Hertz).

Anesthésie : Mélange de Schleich.

Laparotomie sous-ombilicale médiane. On trouve un gros utérus (petite orange) avec un fibrome dans sa paroi postérieure.

Un semis de 3 à 4 petites taches fibreuses un peu saillantes sur le fond.

Un petit fibrome pédiculé (cerise) en avant et à droite.

Un fibrome sous-péritonéal pédiculé droit gros comme le poing, inséré en avant et au-dessous de la trompe et du ligament rond.

Hystérectomie supra-vaginale de droite à gauche.

Évidement conoïde. 3 fils sur le col. Ligature.

Fermeture du ligament large par points en U de catgut.

Péritonisation par points en U (de Martel).

Conservation de l'ovaire gauche à sa place.

L'appendice contient 3 calculs stercoraux.

Appendicectomie. Enfouissement. Fermeture en 3 plans.

Suites normales. Apyrexie.

Ablation des agrafes le 9 mai, sortie le 15 mai.

La douleur dans la jambe persiste mais la malade est perdue de vue.

Elle rentre à l'hôpital Rothschild le 10 novembre 1923, dans le service de notre maître le docteur Zadoc Kahn. Elle présente à ce moment un état de cachexie avancée, il est absolument impossible de la mouvoir sans lui arracher des cris, un examen général est rendu d'autant plus difficile que la malade (qui ne parle pas français) est dans un état de faiblesse extrême.

Elle meurt le 23 novembre 1923.

Après sa mort on a pu pratiquer une série de radiographies dont on trouvera plus loin les plus remarquables¹.

1. Nous remercions ici le Docteur Lévy-Lebhar, radiologiste de l'hôpital de Rothschild, d'avoir bien voulu nous permettre de les reproduire dans notre travail.

Elles montrent une raréfaction osseuse considérable portant surtout sur les vertèbres, le crâne (fig. 1), les clavicules, les têtes humérales (fig. 2); sur le bassin (fig. 3).

On distingue de forts tassements vertébraux, une scoliose considérable.

On note une fracture de la tête du fémur droit avec enfoncement de la cavité cotyloïde.

Rien au niveau des diaphyses des os longs, les doigts et les orteils ne présentent pas de lésions osseuses.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

S'agissait-il d'un cas d'ostéomalacie comme nous l'avons cru tout d'abord ou faut-il admettre avec M. le professeur agrégé A. Léri qu'il s'agit d'une maladie fibro-kystique de Recklinghausen. La belle radio qu'il nous autorise à publier ci-contre (fig. 4) servira de point de comparaison.

Un point est à retenir : le gros fibrome utérin était de consistance calcaire. Nous en publions ci-contre des coupes dues à notre ami le docteur Giet dont voici les conclusions :

« La pièce quand elle nous a été remise avait déjà subi les préparations ordinaires : fixation au liquide de Bouin et paraffinage. Il nous a été impossible d'en tirer des coupes lisibles, tant le tissu était dur, et imprégné de calcaire.

Afin d'obtenir une décalcification aussi complète que possible, tout en évitant les passages par les solutions d'acide azotique, nous avons laissé le fragment

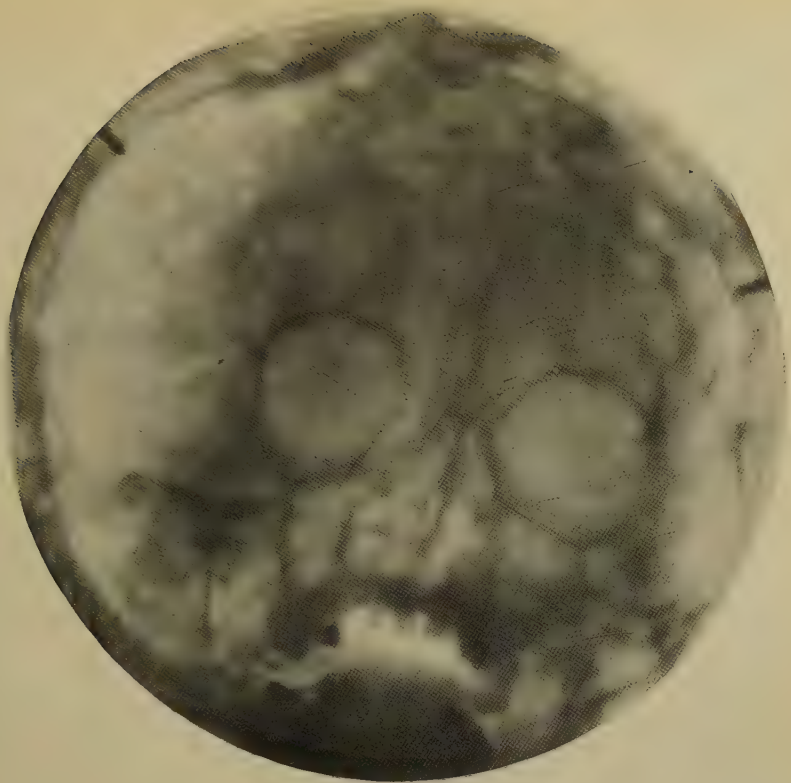


FIG. 1

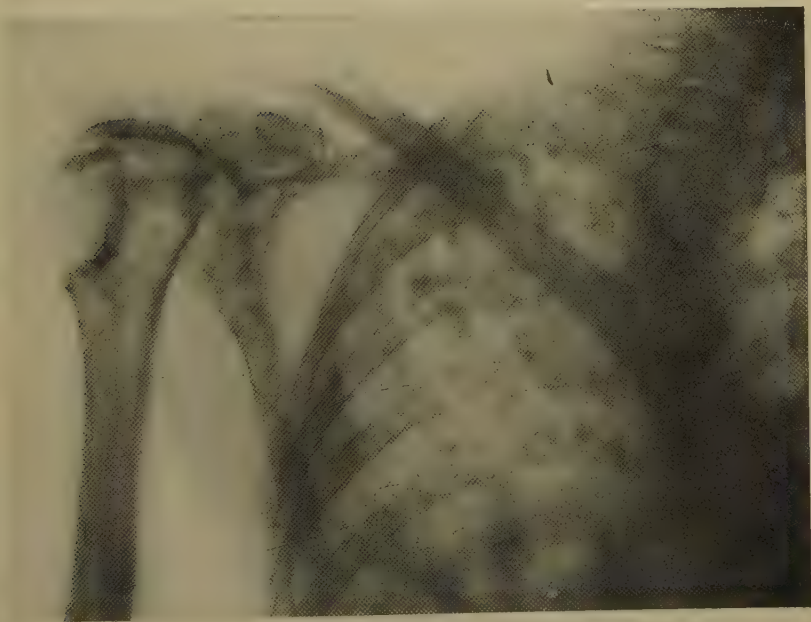




FIG. 3

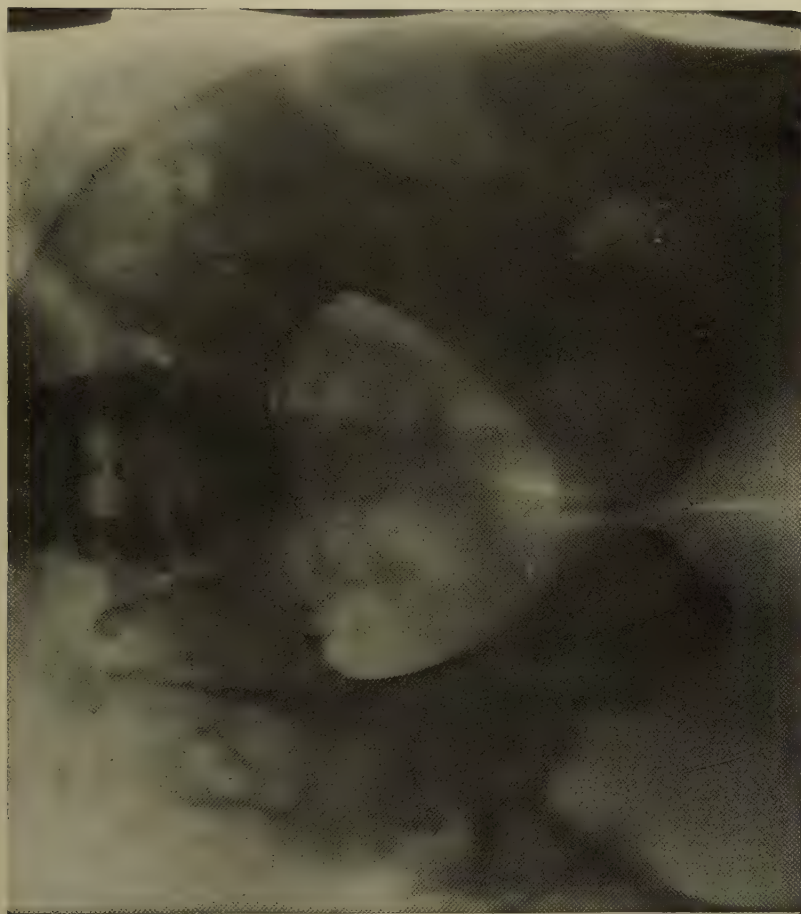


FIG. 4



FIG. 5. — Zone d'imprégnation intra-cellulaire
(Reichert apochr. 1,5 — Oc. Zeiss n° 6)

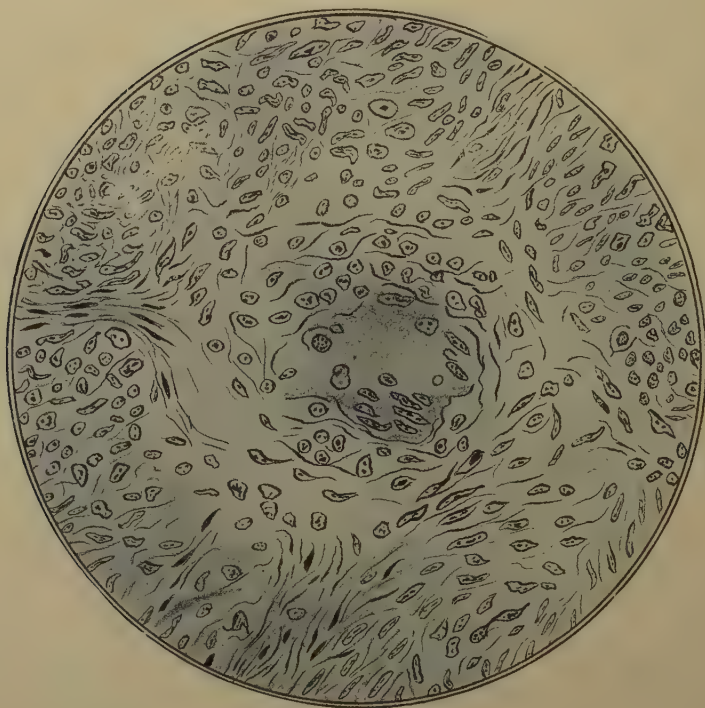


FIG. 6. — Formation giganto-cellulaire macrophagique.
(Obj. 1 — Oc. Zeiss 1° 6)

séjourner trois semaines dans du liquide de Hollande surpicriqué et dépourvu d'acide acétique. Déshydratation et paraffinage suivant le mode habituel. Les coupes ont été colorées : les unes par : hémalun-éosine-orange et safran alcoolique, les autres par : hématoxyline de Regault-ponceau-fuschine acide-bleu d'aniline avec différenciation phosphomolybdique.

Au microscope l'ensemble du fragment apparaît comme un fibro-myome aux tourbillons assez peu marqués et dont les vaisseaux, de parois normales, possèdent un endothélium parfaitement constitué. La cytologie en est banale : cellules musculaires lisses à cytoplasme très acidophile, noyaux réguliers et typiques, collagène franchement coloré.

Il n'existe, dans les préparations, ni muqueuse, ni glandes, ni chorion ; aucun signe d'inflammation ni de dégénérescences cytolytique.

On peut, par contre, constater, même à un faible grossissement, dans l'épaisseur des tissus, de véritables bandes, allongées, assez régulièrement bordées de tissu fibro-myomateux normal, bandes dont les éléments sont moins denses, moins tassés les uns contre les autres, et nettement moins colorés par les réactifs.

Cet aspect est dû à ce fait que les fibres tumorales sont, çà et là, dissociées par de larges éléments clairs qu'un fort grossissement nous montre être formés par des cellules élargies, irrégulières, tantôt vides, tantôt remplies d'une substance faiblement basophile, colorée en jaune par le safran, et en bleu pâle par le bleu d'ani-

line, bleu plus pâle que le collagène voisin. (Voir fig. 5).

Là où elle existe, cette substance est toujours intracellulaire. Le plus souvent l'appareil nucléaire de la cellule persiste, soit au milieu du cytoplasme modifié, soit en un point quelconque de sa périphérie. Ces noyaux sont en général petits, atrophies mais rarement picnotiques. Qu'ils soient centraux ou périphériques ils restent entourés d'une zone « vide » ou tout au moins non colorée, la substance surajoutée et parasite se trouvant reléguée dans les régions excentriques de l'élément cellulaire.

Il est intéressant de noter qu'aux environs de ces bandes tissulaires spéciales les formations vasculaires ne sont ni plus ni moins nombreuses qu'ailleurs et que la constitution des vaisseaux n'offre aucune anomalie.

Enfin, en de très rares endroits, loin d'ailleurs des zones précédemment décrites, on constate, en plein tissu fibromateux, la présence de très rares cellules multinucléées, qui sont ou des vaisseaux thrombosés ou des formations giganto-cellulaires de tout autre origine, mais au centre desquelles on trouve des débris arrondis d'une substance analogue, par ses affinités tinctoriales, à celle qui imprègne le cytoplasme des cellules plus haut décrites (fig. 6).

Notre observation apporte un fait curieux : l'hystérectomie a donné un véritable coup de fouet au processus de raréfaction osseuse qui a entraîné la mort de la malade en moins de 7 mois. Or, nous n'avons pas retrouvé de cas d'ostéomalacie ou de maladie de Recklinghausen évoluant avec une telle rapidité.

L'objection que l'on peut faire est que l'ovariotomie a été unilatérale. Mais que faut-il penser d'un ovaire séparé de toutes ses connections sympathiques — bien connues depuis le travail de Berger (19) sur l'organe sympathicotrope du hile de l'ovaire. Cet ovaire isolé agit sans doute comme un extrait ovarien — mais nous avons vu que les extraits ovariens même à très forte dose sont incapables d'agir seuls sur la minéralisation de l'organisme — de même que leur effet thérapeutique est nul sur les hypértensions durables de la castration et de la ménopause.

Ce fibrome calcifié s'est-il comporté comme une sorte de régulateur de substance calcaire et son ablation n'a-t-elle pas entraîné une déminéralisation plus rapide des tissus osseux ?

Ce n'est là qu'une hypothèse. Mais nous en trouvons confirmation dans une belle étude, de G. Estienne et H. Dauplais (61). Ils ont observé une ostéomalacique âgée, dont l'évolution fut très lente et chez laquelle ils ont découvert à l'autopsie un fibro-myome de 250 gr. dont la teneur totale en chaux était de 12,110 %. Ce fibrome contenait 30 gr., 275 de CaO (et constituait pour ces auteurs un véritable réservoir de chaux). Ils concluent à la perte pour la cellule osseuse de son pouvoir de fixer la chaux soit par altération histologique du tissu osseux, soit par transformation de l'osséine en albumine spéciale de Bence Jones, soit par un autre mécanisme non encore étudié.

CHAPITRE VI

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

En présence des constatations humorales que nous avons exposées : décalcification et déphosphatisation chez les castrées, nous avons cherché les sanctions thérapeutiques qu'elles comportaient. C'est ainsi que chez nos malades nous avons essayé successivement d'une part les extraits endocriniens, d'autre part les médications susceptibles de faire varier le métabolisme minéral.

Echec de la thérapeutique endocrinienne.

On a naturellement songé tout d'abord à appliquer à ces algies les extraits ovariens dont l'action est indiscutable sur les troubles habituels de la ménopause naturelle ou artificielle. Les auteurs Leriche (127), Cecil et Archer (41), Leicher (125), ont été unanimes à constater l'échec de la thérapeutique ovarienne sur les douleurs que nous avons décrites. Au reste, les recherches expérimentales montrent bien que leur action sur le métabolisme est à peu près nulle. Zuntz (233) n'a ob-

servé aucune augmentation du métabolisme après absorption d'extraits ovariens à dose élevée. Leicker considère même que les extraits ovariens provoquent une chute de la calcémie. On conçoit donc facilement l'échec de cette thérapeutique.

Par analogie avec le rhumatisme chronique déformant, on a donné tour à tour des extraits de diverses glandes endocrines; thyroïde, para-thyroïde, hypophyse, etc. tantôt seuls, tantôt associés à l'extrait d'ovaire. Ces associations souvent excellentes dans le traitement du rhumatisme chronique déformant se sont montrées inefficaces sur les douleurs osseuses et musculaires que nous avons observées. On pourrait peut-être observer les heureux effets d'un traitement prolongé avec des doses très élevées d'extraits glandulaires; mais nous avons vu que le syndrome que nous avons décrit a le plus souvent une tendance spontanée à régresser au bout de huit à seize mois [Cecil et Archer (41), Leriche (127), Observations personnelles I et II]. Il était donc nécessaire de chercher dans une autre voie.

Médicaments agissant sur le métabolisme minéral.

Cecil et Archer (41) avaient déjà noté des améliorations par l'absorption d'acide iodhydrique.

Huile phosphorée. — Leriche, partant de l'hypothèse d'une carence minérale a cherché à la corriger par l'absorption d'huile phosphorée. Il a publié un certain nom-

bre de guérisons : en mars 1920, chez une femme de 30 ans castrée pour des kystes dermoïdes des deux ovaires, l'huile phosphorée fit disparaître en 15 jours des douleurs osseuses violentes alors que persistaient les autres signes d'insuffisance ovarienne.

Ce traitement fut appliqué dans 7 autres cas avec des résultats toujours excellents mais il fallait parfois poursuivre le traitement pendant 2 ou 3 mois, les douleurs réapparaissant si on le cessait prématurément (Cf. le cas de notre observation IV, page 23).

L'huile phosphorée est donnée par Leriche en capsules dosées à 1 milligramme de Phosphore par capsule, à raison d'une capsule par jour, le soir, pour éviter les troubles digestifs que donne parfois ce médicament pris à la cuiller.

Acide phosphorique. — Nous avons à notre tour dans deux cas expérimenté l'acide phosphorique. Nous avons donné deux cuillerées à café par jour de la solution suivante :

Acide phosphorique officinal.....	10 grammes
Eau distillée Q. S.....	100 grammes

soit à la dose de 1 gramme par jour d'acide phosphorique.

Rappelons l'observation de Mme C... (page 23).

A la suite d'une hystérectomie pour fibrome, cette malade présente des douleurs osseuses au niveau de la crête iliaque droite et des deux avant-bras. Ces algies

qui ont résisté au traitement endocrinien cèdent en quelques jours à l'absorption d'acide phosphorique officinal. La malade cessant de prendre ce médicament, les douleurs réapparaissent, d'ailleurs moins violentes, au niveau des membres supérieurs; par contre la douleur au niveau de la crête iliaque droite a complètement disparu et la malade, qui ne marchait qu'avec peine, peut vaquer à toutes ses occupations.

Qu'il nous soit permis d'apporter une autre observation que nous devons au D^r E. Bloch et qui, si elle n'a pas trait à une femme castrée, semble néanmoins entrer dans le cadre de cette étude.

Obs. VI. — Mme A. Daisy, 23 ans

Cette malade présente comme unique antécédent pathologique une entéro-colite et une appendicite opérée depuis plusieurs années.

Première grossesse normale : un enfant bien portant né le 14 juillet 1924, qu'elle a nourri au sein pendant quelques mois.

Elle vient consulter en novembre 1925; elle est enceinte de 2 mois 1/2 à 3 mois. Elle présente le tableau clinique du relâchement douloureux des symphyses. Elle souffre beaucoup; la marche est très difficile.

L'examen des urines ne montre pas d'albumine mais décèle une phosphaturie très abondante.

On lui ordonne de l'acide phosphorique (1 gramme par jour en deux fois).

Elle revient consulter le 3 janvier 1926. Elle ne souffre plus, les douleurs ont disparu en 3 ou 4 semaines; la marche est devenue facile, la malade peut mener une vie active.

Si l'on veut bien songer à la déminéralisation imposée à l'organisme maternel par la grossesse, et se souvenir d'autre part que le relâchement douloureux des symphyses ne disparaît qu'après l'accouchement, on peut admettre qu'il s'agit là de douleurs liées à une décalcification ou à une déphosphatisation (généralement associées) et que l'acide phosphorique a guéries.

Comment agit ce médicament? Est-ce par simple fixation du Phosphore, ou n'est-ce pas plutôt, parce qu'acide, il tend à abaisser le pH du sang. La réserve alcaline diminuant, il en résulte d'après la formule de Rona et Takahashi une augmentation du Calcium ionisable. Cette hypothèse expliquerait peut-être les bons résultats obtenus par Cecil et Archer qui utilisaient l'acide iodhydrique.

Les succès de cette thérapeutique semblent donc confirmer les résultats de notre expérimentation. Les conditions dans lesquelles nous avons fait nos recherches ne nous permettent pas d'affirmer le bon résultat éventuel d'autres traitements mais on peut être amené à employer une autre thérapeutique (par exemple dans le cas de troubles digestifs) et il sera légitime d'essayer, même à titre préventif, aussitôt après la castration les

médications susceptibles d'augmenter la teneur en Calcium et en Phosphore de l'organisme.

Sels de chaux. — A de telles malades on pourra être tenté de donner des sels de chaux dont il existe tant de préparations. Mais on sait bien, depuis les travaux de M. P. Weil et Ch.-O. Guillaumin (125), que l'influence des sels solubles et insolubles de Calcium sur l'augmentation de la calcémie est très éphémère.

Chlorure de Calcium. — Ce médicament est donné depuis 1907 par Netter dans la spasmophilie et la tétanie. Il doit être administré à dose élevée : 4 à 5 grammes par jour au minimum, mais il agit surtout comme, l'ont montré J. B. S. Haldane, R. Hill et J. H. Linck, en augmentant l'acidose, et par là la quantité de Calcium ionisable.

D'autres sels agissent de cette manière en augmentant l'acidose. Ce sont le Chlorure d'ammonium et le Phosphate acide d'Ammoniaque.

Chlorure d'Ammonium. — Bien étudié par Freudenberg, Gyorgy, Anderson et St-Graham, ce médicament a l'inconvénient d'être d'une saveur très désagréable et doit être le plus souvent administré par voie rectale.

Phosphate diacide d'Ammoniaque. — Il donnerait pour Adlesberg, Porges, Gyorgy, des résultats analogues au sel précédent.

Enfin il existe deux médicaments dont l'action sur le squelette est depuis longtemps connue.

Huile de foie de Morue. — C'est depuis Bretonneau le médicament classique du rachitisme. Rohmer et Vanderweidt ont insisté sur l'action recalcifiente de l'huile de foie de morue phosphorée qui pourra être substituée à l'huile phosphorée.

Adrénaline. — On connaît les excellents résultats thérapeutiques obtenus par Bossi puis par Léon Bernard dans le traitement de l'Ostéomalacie par l'adrénaline. Sergent a insisté sur l'action de ce médicament sur la recalcification. D'autre part Woringer (231) étudiant l'influence de l'adrénaline sur la phosphatémie a constaté que l'injection est suivie d'une diminution considérable du phosphore sanguin; mais cette hypophosphatémie est de très courte durée, et elle est rapidement suivie d'une élévation *durable* du taux de la phosphatémie. Ce fait justifierait l'utilisation de ce médicament dans le traitement des algies de la castration.

Agents physiques. — On doit placer au premier rang les rayons Ultra-Violets. Lesné, de Gennes et Guillaumin, reprenant les travaux des Américains sur le rachitisme, ont montré l'influence rapide des rayons U. V. sur la calcémie et surtout sur la phosphatémie qu'ils élèvent. Lesné, Turpin et Zizine ont étudié d'autre part l'in-

fluence des radiations lumineuses sur la teneur en calcium d'un organisme normal en voie de croissance. Hess, Woringer ont également mis en valeur l'action remarquable des rayons U. V. sur la calcémie et la phosphatémie. Ces données autorisent donc l'utilisation des rayons U. V. après la castration chirurgicale ou roentgienne. Quelques séances d'irradiations permettront peut-être d'éviter que la déminéralisation qui suit la castration soit durable. Elles pourront dans certains cas rendre plus courtes les convalescences, parfois pénibles après une opération abdominale et surtout après un traitement par la radiothérapie profonde.

On n'oubliera pas pour terminer les prescriptions d'hygiène générale si nécessaires dans tous les cas de déminéralisation. Si la chose est possible : vie au grand air, héliothérapie, gymnastique progressivement réglée, nourriture riche en produits minéraux, etc. Tous ces traitements concourant au même but : rétablir l'équilibre du métabolisme minéral rompu par la castration.

CONCLUSIONS

I. On observe parfois, après la castration ovarienne ou après la ménopause, des ostéopathies d'un type particulier, à prédominance épiphysaire, qui ont été généralement confondues avec le rhumatisme chronique.

II. Ces faits nous ont amené à étudier, à l'aide de microdosages, l'influence de la castration sur le métabolisme du Calcium et du Phosphore. Chez toutes les castrées nous avons noté un abaissement soit de la calcémie, soit de la phosphatémie; parfois même un abaissement de ces deux facteurs.

III. Les algies que nous avons observées nous paraissent liées à ce trouble du métabolisme minéral, et doivent être rapportées à une déminéralisation durable (par analogie avec les douleurs de l'ostéomalacie, du rachitisme, etc.).

IV. Cette hypothèse est confirmée par les bons résultats d'une thérapeutique de reminéralisation. Des guérisons rapides ont été obtenues par l'absorption

d'huile phosphorée ou d'acide phosphorique. Par analogie avec les faits constatés dans le traitement du rachitisme, il semble que l'on puisse adjoindre à ces médicaments tous les facteurs physiques et chimiques susceptibles de rétablir l'équilibre du métabolisme minéral.

Vu : *Le Doyen*,
H. ROGER.

Vu : *Le Président*,
F. WIDAL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

INDEX DES TRAVAUX CONSULTÉS

1. **Adler (L.)**—Zur Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. (*Archiv. f. Gynaek* 1912 t. LXXXV, pp. 349-425).
2. **Albu (A.) et Neuberg (C.)** — Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. (Berlin 1906).
3. **Alker (A.)** — Ueber ovarielle Dysfunktion und Serumkalkspiegel in ihren Beziehungen zur Osteomalazie. (*Deutsch. med. Woch.* 1925, LI, pp. 151).
4. **Alterthum.** — Die Folgenstände nach Kastration, usw. (*Hegars Beitr.* Bd 2).
5. **Alwens.** — Osteomalazie. Osteomalazieähnliche Erkrankungen. Rachitis tarda (*Münch. Med. Woch.* t. LXVI, n° 24, oct. 1919 p. 1242).
6. **Ancel et Bouin.** — Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. (*Journ. de Phys. et de Path.*, t. XII 1910, t. XIII 1911).
7. **Apert (E.)**—Troubles des glandes génitales, in *Nouveau Traité de Méd.*, fasc. VIII, pp. 373-420.
— Dystrophies en coïncidences avec des lésions des capsules surrénales (hermaphrodisme, puberté précoce, hirsutisme, obésité). (*Bull. méd.* 21 déc. 1910).
9. **Aschner.** — Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes *Bergmann Wiesbaden*, 1918).
10. **Aub (C. J.)**.— The relation of the internal secretion to metabolism. (*J. Am. Med. Ass.*, 8 juil. 1922, pp. 95-98).

11. **Auerbach.** — Traitement des douleurs de la dysménorrhée. (*Méd. Klin.*, 1921, n° 45 p. 1360).
12. **Badolle (A.)**. — Le syndrome ostéomalacique (nature et pathogénie). (*Thèse Lyon*, 1912-1913).
13. **Badwin (W. H.)**. — Diseases of the menopause (*Med. council*, n° 2 1914, pp. 59-60).
14. **Bar.** — Leçons de Pathologie obstétricale. (Paris, 1907 pp. 477).
15. **Baruch.** — De l'insuffisance thyro-ovarienne dans la ménopause chirurgicale. (*Journ. méd. de Bruxelles*, 1912 n° 48).
16. **Bassani (E.)**. — La Ménopause. (*Gazz. ital. d. levat.* n° 2, pp. 19-25, 1914).
17. **Battesti.** — Ménopause opératoire (*Thèse Montpellier*, 1908).
18. **Benthius.** — *Monats. f. Gyn.* 1921 Ht. 1.
19. **Berger (Louis.)** — La glande sympathicotrope du hile de l'ovaire; ses homologues avec la glande interstitielle du testicule, les rapports nerveux entre les 2 glandes. (*Strasbourg, Libr. française A. Vix*, 1923).
20. **Berger (C. E. A.)** — Beitrag zur Frage von den Folgezuständen der Kastration, insbesondere von deren Einflüsse auf den Phosphorstoffwechsel. (*Thèse Greifswald*, 1903).
21. **Bergmann (von).** — Der Einfluss der Kastration auf den Phosphor, Kalk und Magnesiastoffwechsel (in Beziehung zum Problem der Osteomalacieheilung). (pp. 204-206 in Oppenheim: *Handbuch v. Biochemie*, t. IV).
22. **Biedl (P.)** — Innere Sekretion. (*Berlin und Wien*, 1913, t. II, p. 275).
23. **Bigwood (E. J.)** — *Bulletin Soc. Chim. biol.*, t. VI, n° 2, p. 118. Janv. 24).
— *Journal de Phys. et Path. gén.*, janv. 24.
— *Annales de médecine*, janv.-fév. 24

24. — *Biologie und Pathologie des Weibes.* (Leef. G. Bd. I Berl. und Wien, 1924.
Urban und Schwarzenberg 330 H. z pl. 4.
25. **Blair Bell.** — The Arris and Gale Lectures in the genital functions of ductless in the female. (*Lancel.* 1913; pp. 809-937.
— Sexual problem in Woman, 1922 p. 35. (*Magian A. C.*).
26. **Blanchetière A.** — Teneur du sang en sodium, potassium et calcium, après ovariectomie et à la ménopause. (*C. R. Soc. de biol.* 27 fév. 1925. n° 7 pp. 491-493).
27. **Blum (M.) Delaville et Van Caulaert.** — Sur la pathogénie du rachitisme : Rapports entre les phénomènes d'ossification et de calcification et l'état physico-chimique du sang (*Paris-Méd.*, 17 juin 1925).
28. — Recherches sur la composition minérale du sang dans un cas d'ostéomalacie. (*Soc. de Biol.* Strasbourg, 4 juillet 1924, C. R. p. 599).
29. **Boez L.** — Influence de l'opothérapie parathyroïdienne sur la calcification des os (*C. R. Soc. biol.* Réunion biol. de Lille, 12 avril 1919, pp. 447-448).
30. **Bogert (L. J.) et Plass (E. D.)** — Placental transmission. The Calcium and Magnesium content of fetal and maternal blood serum (*The J. of Biol. Chem.* 1923, t. LVI, pp. 295-307).
31. **Bonnamour et Badolle (A.)** — Le Syndrome ostéomalacique, ses différentes causes (*Revue de médecine* 1913, pp. 890-913, 980-994).
32. **Brettschneider.** — Meine Erfahrungen über Röntgenstrahlung des Uterus-myome auf Grund von 43 selbst bestrahlten Fällen (*Arch. f. Gyn.* t. CIX Hf 3, 1918, pp. 539-580).
33. **Breuer et Seiler (von).** — Einfluss der Kastration auf den Blutbefund weibliche Tiere (*Arch. exper. Pharm.*, t. L 1903 p. 169).
34. **Breuer (R.) et von Seiler (R.)** — Ueber den Einfluss der

- Kastration auf den Blutbefund weibliche Tiere.
(Wien, *Klin. Wöch.* 1903, XVI, 869-871).
35. **Brian (E.)**—De l'influence de la castration testiculaire et ovarienne sur le développement du squelette (*Arch. hebdom. de méd.* Paris 1901, p. 769).
36. **Burckhardt.** — Über die Dauererfolge der Myomoperationen. (*Zeits. f. Geburt.*, t. XLIII).
37. **Bustos Moron (R.)**—La décalcification de la grossesse. Sa détermination par l'analyse de la chaux et du sang. (*Semana méd.* t. XXIX n° 23 1912, pp. 922-927).
38. **Buttenwieser (S.)**—Schlagartige Schmerzen und Muskelzuckungen bei Osteomalazie (*Munch. Med. Woch.* 26 sept. 1919 pp. 1113-1115).
39. **Capellani.** — (*Annales di Ost. e Gn.* 1909).
40. **Caporali.** — (*Arch. di ostetr.* 1905).
41. **Cecil (R. L.) et Archer (B. H.)** — Arthritis of the menopause; a study of fifty cases. (*J. am. Med. Ass. Chicago*, 1925 LXXXIV 75-79).
42. **Collard-Huard.** — De l'insuffisance ovarienne envisagée dans ses rapports avec l'insuffisance thyroïdienne (*Thèse Paris*, 1911).
43. **Consoli (D.)**— Le Calcium et la Magnésie dans le sang des éclamptiques. (*Rev. ital. di Gyn.* vol. II, fasc. V. juillet-août 1924).
44. **Cordes (F.)**— Zur Therapie Klimakterischer Beschwerden. (*Therap. d. Gegen.*, 1925 LXVI, p. 93).
45. **Curatulo (G. E.)**— On the influence of the removal of the ovaries on metabolism in connection with osteomalacia. (*Tr. Ost. Soc. Lond.* (1896) 1897. — *Med. Press and Cin. Lond.* 1896 h. s. LXI 29).
46. **Curatulo (G. E.) et Tarulli (L.)**— Influenza delle ablazione delle ovarie sul metabolism organico. (*Arch. ital. di biol.* Turin 1895-6. XXIII, 388-390).
47. **Curatulo et Tarulli.** — Einfluss der Abtragung der Eier-

- stöcke auf den Stoffwechsel. (*Centr. f. Gyn.* 1895, pp. 555-557, t. XIX).
48. **Curschmann (H.)**. — Über den mono und pluriglandulären Symptomenkomplex der nicht puerperalen osteomalacie. (*Deut. Arch. f. Klin. med.* t. XXIX, 29 avril 1919 pp. 93-117).
49. **Dalché.** — La ménopause chirurgicale. (*Progr. medic.*, 1921 t. 48 n° 47, pp. 545-547).
50. **Daléas (P.)**. — Accidents tardifs de la castration ovarienne et ménopause physiologique. (*Thèse Toulouse* 1922).
51. **Dalsace (J.) et Guillaumin (Ch.-O.)**. — Influence de la castration ovarienne sur le métabolisme du Calcium et du Phosphore. (*C. R. Soc. de Biol.* séance du 14 nov. 1925, t. XCIII n° 33 p. 1209).
— Phosphatémie et fibrôme, *id.* p. 1208
52. **Declo (C.)**. — Studi clinici e biologici sulla menopausa. (*Folia gyn.* Pavie 1921 XIV, pp. 275-306).
53. **Denecke (X.)**. — Ueber das Verhalten der Kalk- und Phosphorsäuren. Ausscheidung im Harn Osteomalacischen Vor und nach der Kastration. (*Thèse Würzburg*, 1896).
54. **Dupuy (L.)**. — Les rayons U. V. et leurs applications en gynécologie médicale (*J. M. F.* sept. 1925).
55. **Durieux.** — La fonction ovarienne et les troubles de la ménopause dans leurs rapports avec la radiothérapie des fibro-myomes utérins. (*Thèse Paris*, 1920).
56. **Durupt.** — Microméthodes et semimicrométhodes (A. Poinat, édit. 1924).
57. **Edelmann (A.)**. — Über gehäuftes auftreten von osteomalazie und eines osteomalazieähnlicher symptomkomplexes. (*Wiener Klin. Wochenschr.* tome XXXII, 23 janvier 1919 p. 82).
58. **Ei Toknoka et Kijoski Osgasanara.** — Sur l'alcalinité sanguine dans certains cas gynécologiques. (*Wihou-Fujiika Gakkwai*).
59. **Eisler (F.)**. — Röntgenbefinde bei Malazischen Knochenerkrankungen (*Wien, Klin. Woch.* 1919, n° 23 p. 605-607).

60. **Etienne (G.).** — Décalcification ostéomalacique expérimentale (*J. de Phys. et de Path. gle.*, 1912 n° 1).
61. **Etienne (G.) et Dauplais (H.).** — Sur la pathogénie de l'athérome à propos d'un cas d'ostéomalacie sénile (*C. R. de la Sté de Biol.* 1910, t. LXVIII, p. 1025).
62. **Etienne (G.) et Parisot.** — Rôle de l'élévation artérielle dans l'étiologie de l'Athérome. (*J. de Phys. et de Path. gle.*, nov. 1908).
63. **Etienne et Fritsch.** — Origines de la chaux dans la calcification des artères. Pathogénie de l'athérome calcifié (*Jour. de Phys. et de Path. Gle.*, nov. 1909).
64. **Falk (O.).** — Ein beitrage zur Kenntnis des Stoffwechsels nach Entfernung der ovariën (*Arch. f. Gynak. Berl.* 1899, LVIII 565-578).
65. — Ueber Phosphorsäureausscheidung nach castration. (*Munch. med. Woch.* 1899 XLVI 908).
66. **Falk et Schult.** — (*Zeitsch. f. Psych. chem.* t. XXVII, 1899, p. 250).
67. **Flakenhausen (von).** — Über die Wirkung der kastration auf die funktion der knochenmarks (*Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.* Leipzig, 1923, t. CIII, p. 127-134).
68. **Fehling.** — (*Arch. f. gyn.* t. XXXIX p. 171; t. XLVIII p. 472).
69. **Feigl.** — Sur la présence de phosphates dans le sérum sanguin. La répartition du Phosphore d'après les méthodes actuelles (*Biochem. Zeit.* t. CXII, p. 27 1920).
70. **Feigl (J.) et Weise (W.).** — Nachweis und Bestimmung der anorganischen Stoffe von Blut und serum (*Abderhalden handb. d. biol. Arbeits.* (Berlin 1924 Abt. IV, pp. 575-588).
71. **Ferry (P.).** — Conséquences physiologiques de l'ablation des ovaires chez la femme. (*Thèse Lyon* 1907 (336 p.)).
72. **Forbes (E. B.) et Keith (H.).** — A review of the litteratur of phosphorus compounds in animal metabolism. (*Ohio agric. Exper. Sta.*, 1919 Tech. Sec. Bull. V, 1).

73. **Fraenkel (L.).** — *Arch. f. Gyn.* Vol. LXVIII, LXXV, XCI.
— Physiologie der weiblichen genital organe in Halban-Seitz.) (*Biologie und Pathologie des Weibes*, 1924).
75. **Fritsch.** — Contribution à l'étude de la chaux dans l'organisme. Spécialement dans ses rapports avec la pathogénie de l'artériosclérose. (*Thèse Nancy* 1909).
76. **Fuchs.** — Die Ausfallserscheinungen nach der roentgenmenopause (*Strahlentherapie* t. XII, 1921 pp. 742-748).
77. **Furth (von O.).** — The problems of physiological and pathological chemistry of metabolism. (*Philadelphia and London*, 1916).
78. **Geister.** — (*Griesing. Arch.* 1847 VI p. 124).
79. **Gennes (L. de).** — Le traitement du rachitisme par la lumière. (*Thèse Paris*, 1924).
80. **Gentili Attileo.** — (*Ann. di Ost. et Ginec.* t. XLIII, n° 2, p. 65-133, 1921).
81. **Givens (M. H.) et Mendel (L. B.).** — Studis in calcium and magnesium metabolism. The effect of base and acid. (*Tourm. Biol. Chem.*, 1917, XXXI 421).
82. **Glaevecke.** — Körperliche und geisliche Veränderung in weiblichen Körper nach künstlichen Verlust der Ovarien einerseits und des Uterus anderseits. (*Arch. f. Gyn.* t. XXXV pp. 1-89).
83. **Graves (W. P.).** — Fonction ovarienne. (*Ann. J. of obst.* juin 1922-3, p. 583).
84. **Grosshardt (R.).** — Troubles fonctionnels du système nerveux dus à des réflexes pelviens et à des anomalies des sécrétions internes. (*Oklahoma St-Med. Assoc. Journ.*, t. XIV n° 11, 1921, p. 23).
85. **Guillaumin (Ch.-O.).** — Mesure de l'alcalinité sanguine. (*Journ. de Pharm. et de Ch.*, 1^{er} janv. 23).
— Quelques points de la physiologie du calcium dans

- l'organisme humain. (*J. M. F.* octobre 1925, pp. 402-406).
86. Halverson (J.-O.), Mohler (A.-K.) et Bergein. (*J. Am. Med. Ass.* 1917, LXVIII 1309, — *J. Biol. Chem.* 1917, XXXII 171).
87. Harding (J.-V.). — Metabolism in pregnancy. (*Physiological Reviews*, vol. V, n° 3 1925, juillet H. 279-303). — (Article dans lequel on trouvera une abondante bibliographie).
88. Harvieier (P.). — Pathologie des glandes endocrines (in *Traité de pathol. médic. et de thérapeut. appliquée*).
89. Hasselbach (K.-A.) et Gammelthof (S. A.). — Die Neutralitätsregulation des graviden organismus. (*Zeitschr.* 1915 t. XXIII, 206).
90. Hendrick (A. C.). — Amenorrhea and menorrhagia, with special references to the action of the ductless glands. (*Canad. Prac. Rev. Toronto* 1921 XLVI, p. 393-397).
91. Heymann (F.). — Zur Einwirkung der Castration auf den Phosphorgehalt des weiblichen Organismus. (*Arch. f. Gynak.* Berl. 1904, LXXIII, pp. 366-401). — *Zeit f. phys.* 1904, t. XLI, pp. 246-258.
92. Heymans. — Influence of castration on respiration nutriti (*J. phys. et path.*; 1921, pp. 323-331).
93. Higier (H.). — Endemidysalimentärer Osteoarthropathie, osteomalacie, Spätrachitis; und ihre Stellung zur neuer Lehre von den Vitaminen oder Nutraminen. (*Zeitsch. f. Klin. med.*, XIV, 30 nov. 1922).
94. Hilpert. — Die Röntgenkastration der Frau, ihre Indikation und kontra-Indikationn. (*Verein. d. pfälz. Aerztz Frankenthal*, 1925, XXXVII, 1-3).
95. Hirschler et Terray. (*Zeit. für Klin. med.*, 57).
96. Hirth (A.). — (*C. R. Soc. Biol.* t. LXXXVIII, 1923, p. 458).
97. Hornung (R.). — Das Verhalten der thrombocyten bei klimakterischen Blutungen und ihre Beeinflussung durch Kalkindikation (*Zeitsch. f. gyn. Leipzig*, 1923, XLVII, pp. 1285-1288).

98. **Hulton.** — Insuffisance ovarienne. (*Ill. méd. J.*, t. XLV, 1-76, janv. 24).
99. **Hutinel V.** — Glandes endocrines et dystrophies osseuses. (Aperçu de pathologie générale infantile). (*Arch. de Méd. des enfants*, L. XXI, oct. 1918, pp. 505-545; déc. pp. 617-647.).
100. **Jagic (N.) et Spengler (G.)**. — Zur Klinik des Klimakteriums (*Wien. med. Woch.*, 1921 LXXI 1921, n° 50 pp. 2170-2176).
101. — Zur Klinik des Klimakteriums (*Wiener kli. Woch.*, 1921, t. XXXIV, pp. 412-414).
102. **Jansen.** — Kalkstudien am Menschen.
— Der Kalkgehalt des menschl. Blutes (*Deutsch. arch. f. klin. med.* 1918 t. CXXV ff. 168-187).
103. **Jaschke (V.)**. — Der Klimakterische Symptomenkomplex in seinen Beziehungen zur gesamtmedizin (*Franz. Veit. Erg. der Gyn.*, t. V).
104. **Jayle (F.)**. — Effets physiologiques de la castration chez la femme. (*Rev. de Gyn. et Chir. abd.*, 1898, pp. 239-249 et 649).
105. — Insuffisance ovarienne (*Presse médicale*, 1900 p. 133).
106. — Résultats éloignés de la castration chez la femme; opothérapie ovarienne. (*Mémoire Ac. de méd.* 27 fév. 1896).
107. — La Gynécologie, t. I, (*Masson, Helleu*, Paris 1918).
108. **Julien.** — Recherches sur les suites éloignées de la castration chez la femme et sur l'opothérapie ovarienne. (*Thèse. Lille*, 1899).
109. **Kehrer E.** — Untersuchungen ueber den Kalkgehalt des Blutes, besonders in Schwangerschaft, Geburt un Wochenbett und bei Nephritis und Eklampsie. (*Archiv für Gynäkologie*, t. c. XII 1920, p. 487).
110. **Kohler (R.)**. — Zur Frage der hormonalen Sterilisierung der weiblichen Tierkörpern (*Zentr. f. Gyn. Leipzig*, 1924, pp. 2424-2432).

111. **Korenchevsky.** The sexual glands and metabolism influence of castration on nitrogen and gaseous metabolism. (*British jour. of Exp. Path.*, vol VI, février 1925. pp. 21 à 36).
112. **Korenchevski (V.-G.).** — Die Beziehungen zwischen Schild- und Keimchusen in Verbindung mit deren Einfluss auf den Stoffwechsel. (*Zeits. f. exper. Path. und Ther.* t. XVI, 1924, pp. 68-69,
113. **Kraul (L.) et Halter (G.).** — Die Beziehungen des weiblichen Genitals zum Grundumsatz. (*Zeitsch. f. Geburtsh.* 1924 t. LXXXVII, pp. 606-613).
114. **Knutberger.** — Beitrag zur Frage des Castration und deren Folgzust. (*Thèse Greiwald*, 1901).
115. **Kustner (H.).** — Serologische Veränderungen nach Kastration und Uterus Extirpation. (*Deutsc. Med. Woch.* 1924, L pp. 1414.
116. **Labbé et Nepveux.** — *C. R. Soc. biol.*, t. XXCVIII 1923, p. 1153.
117. **Lambert (M.).** — Influence de la castration ovarique sur la nutrition (*C. R. Soc. de biol. Paris*, 1903, LV 261-264).
118. **Lambilliotte (G. S. A.).** — Rôle des glandes à sécrétion interne dans le métabolisme minéral de l'organisme. (*Thèse Lille* 1919).
119. **Lambling (E.).** — Précis de biochimie (*Masson*, 1921),
120. **Lamers (A. S. M.).** — Der Kalkgehalt des menschlichen Blutes, besonders beim Weibe und eine praktisch-klinische Methode den selben quantitativ zu bestimmen (*Zeit. f. Geb.* 1912, t. LXXI, pp. 393-422).
121. **Landecker (A.).** — Beziehungen zwischen Frauenleiden und Stoffwechselstörungen, insbesondere Gelenkerkrankungen. (*Zentr. f. Gynäk.* Leipz. 1924 XLVIII, 2387-2391).
122. **Landsberg (E.).** — Eiweiss und Mineralstoffwechsel untersuchungen bei der schwangeren Frau nechst Tierversuchen mit besonderer Berücksichtigung der Funk-

- tion endokrinen Druesen. (*Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1914 LXXVI 5 j.).
123. — Untersuchungen ueber den Stoffwechsel von Stickstoff-Phosphor und Schwefel bei Schwangeren. (*Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.*, 1912 L XXI, 163).
124. **Lang (K)**. — Ein mit hypophysingeheilter Fall von seniler Osteomalazie (*Berlin Klin. Wochenscher* L. VII, 12 juillet 1920, pp. 658-659).
125. **Leicher**. — Ueber den Kalziumgehalt des menschlichen Blutserums und seine Beeinflussung durch Störungen der inneren Sekretion. (*Munch. Med. Wochen*, 3 mars 1922, p. 331 p. 797. — *Deut. Arch. Klin. med.*, 1922 t. CX, pp. 23-85-797).
126. **Leri (André) et Linossier (Alice)**. — *Société médicale des hôpitaux*, Séance du 20 mars 1925, n° 11 p. 436.
127. **Leriche (R)**. — Traitement de certaines douleurs osseuses et musculaires consécutives à la castration (faux rhumatisme par carence). (*Jour. de méd. de Lyon*, 1925, t. VI pp. 17, n° 120, 5 janv. 25).
128. **Leriche et Policard (A)**. — Le périoste et son rôle dans la formation de l'os (*P. méd.* XXVI^e année, 18 mars 1918, pp. 143-146).
129. — A propos du rôle des ostéoblastes.— Leur comportement dans la formation de l'os périostique au cours de la régénération osseuse chez l'homme. (*C. R. Soc. biol.* t. LXXXI, 9 mars 1918, pp. 206-209).
130. **Lesné (E), Turpin (R), Guillaumin (Ch.-O)**. — Recherches cliniques et expérimentales sur la tétanie infantile. (*R. F. de Péd.* t. I, juin 1925). (*Soc. de Péd.* 17 juin 1921, pp. 40-72). — (*C. R. Heb. Ac. des Sc.*, t. CLXXIX, n° 12, p. 177, 22 sept. 1924).
131. **Levy**. — *Zeit. f. phys. chem.* Band 19, 1894, p. 239.
132. **Leynen (F)**. — Ovaires et système neuro-glandulaire de la vie organo-végétative. (*Arch. méd. belges, Brux.*, 1923, LXXVI 783-790. — *Gynécologie Par.* 1923, XXII, 577-584).

133. **Liénaux et Huynen.** — De l'insuffisance des matières minérales dans le développement du rachitisme et de l'ostéomalacie. (*Bull. Acad. roy. méd. Belgique*, IV série XXIV, 28 juin 1919, pp. 855-910).
134. **Lissac.** — Troubles consécutifs à la castration chez la femme. (*Thèse Paris*, 1896).
135. **Loewy (A.) et Richter (P. F.).** — Sexual Funktion und Stoffwechsel: ein experiment. Beitrag zur Frage des Einflusses der Organtherapie. (*Arch. f. Physiol. Suppl.*, 1899, pp. 194-198).
136. — Zur Frage nach den Einfluss der Castration und ihre Folgen (*Centralbl. f. Phys.*, t. XVI 1902, pp. 449-452).
137. **Lortat Jacob et Laubry.** — Athérome expérimental et ovariectomie. (*Tribune médicale*, 24 août 1907).
138. **Lortat Jacob et Laboreau.** — Pathogénie de l'athéromé et castration expér. (*Soc. de biol.*, 1^{er} avril 1905).
139. **Luethje (H.).** — Ueber die Castration und ihre Folgen. (*Arch. f. exper. Path. und Pharmak.*, t. XLVIII 1902, pp. 184-222, t. L, p. 268).
140. **Mac Collum.** — Les connaissances récentes sur la nutrition. (*Mac Millan*, 1919 et *Journ. of Biol. chem.*, passim 1913-1922).
141. **Mac Crudden (F. H.).** — The relation of the ovaries to osteomalacia. (*Endocrinologie and metabolism*, Appleton, New-York, 1922).
142. **McKellips et de Young.** — Le Phosphore dans le sang des enfants normaux. (*J. of biol. chem.*, 1921).
143. **Mainzer.** — 200 vaginale Totalexstirpationen wegen chronischen Entzündungen der Annexe. (*Arch. f. Gyn.*, t. XXXV, pp. 1-89).
144. **Malamud (Thérèse).** — Calcémie et cycle menstruel. (*Soc. Arg. de biol.*, 3 avril 1924, p. 26).
145. **Malamud et Mazzocco.** — La calcémie des femmes réglées ou en ménopause. (*C. R. Soc. de Biol.*, oct. 1923, pp. 396-397).

146. **Maltell (H.-P.) and Maltell (H.-I.).** — Mineralmetabolism (*Endocrinology and Metabolism*, Barker, New-York and London, t. III).
147. **Maranon (G.).** — La Edad critica, 2^e édit. (Madrid, Ruiz Hernanos, édit.).
148. **Marchand.** — Ostéomalazie. (*Munich. Med. Wochenschr.*, l. XVI, 14 nov. 1919, p. 1334).
149. **Marie (A.) et Fourcade.** — Le syndrome anovarique post-opératoire et son traitement. (*Soc. de méd. de Paris*, 9 déc. 1921).
150. **Marquis.** — *L'Obstétrique*, 1910, p. 561.
151. **Mathes.** — *Monatsch. f. Geb. u. Gyn.* Bd 18, H. 2, pp. 273-1903.
152. **Mathews.** — *Physiological Chemistry*, New-York, 2^e édit. 1916, p. 462.
153. **Meigs (E.-B.), Blatherwick (N.-R.), Cary (C.-A.).** — Contribution to the physiology of Phosphorus and Calcium metabolism as related to milk secretion. (*Jour. of Biol. Chim.*, 1919, vol. 37, pp. 2 à 64).
154. **Miles (L.-M.) et Feng (C.-T.).** — Calcium and Phosphorus metabolism in osteomalacia. (*J. Exper. Med. Baltimore* 1925, XLI, pp. 137-157).
155. **Miller (H.-G.), Yates (W.-W.), Jones (R.-C.) et Brandt (P.-M.).** — Mineral metabolism studies with dairy cattle. (*Amer. Jour. of Physiol.*, 1924, t. LXXII, pp. 647-654).
156. **Morawitz (P.).** — Ueber einige Beziehungen des Blutes zu den weiblichen Genitalien. (*Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* Stuttg. 1924, LXXXVII, 278-286).
157. — Pathologie des Wasser und Mineralstoffwechsels *Handbuch der biochemie des menschen und des Tiers.* (Oppenheimer Jena 1908-1911, IV Abt. II).
158. **Mosbacher und Meyer.** — Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der sogenannten Ausfallserscheinungen. (*Monatsch. f. Geb., t. XXXVII*).

159. Mossé (Prosper) et Oulié. — (*C. R. Soc. biol.* t. XLI, p. 447).
160. Murlin (J.-R.) et Bailey (H.). — The relations of the sex-glands to metabolism. (*Surg. Gyn. and Obst.* t. XXV, 1917, pp. 332-336).
161. Nathan. — Les réactions générales du tissu osseux. (*P. med.*, 28^e année, 14 avril 1920, pp. 214-277).
162. Neumann. — *Arch. f. gynec.*, t. LXVII, p. 51.
163. Neumann et Vas. — Über den Einfluss der Ovarium-preparat auf den Stoffwechsel (*Mon. sch. für Geb. und Gyn.*, t. XV, 1902).
164. Nobecourt. — Les syndromes endocriniens dans l'enfance et la jeunesse. (*Paris*, 1923).
165. Noorden et Belguardt. — *Berl. Klin. Woch.*, 1894 n° 10, p. 235).
166. Novak. — Die Bedeutung der Weiblichen Genitale für den Gesamtorganismus Suppl. zu H. Nothnagel. *Spez. path. und therapie. Erkrankungen der weibl. genital.* Leipz. Wien, 1912, Bd. I.
167. — Douleurs articulaires en cas de disfonction des ovaires. (*Zeitschr. f. Gyn.*, 11 oct. 1924, pp. 2-218).
168. Novak (E.). — Influence of ovary on generative tract. (*Endoc. and metab.*, Appleton 1922, t. II, p. 628).
169. Osborne et Mendel. — *Journ. of biol. chem.*, passim, 1913-1922.
170. Pächtner. — *Verhandl. d. Berlin. phys. geselsch.*, 1906.
171. Paillard (H.). — Hypertension artérielle, consécutive à la castration chez la femme. (*J. M. F.*, nov. 1921).
172. — L'hypertension des femmes castrées. (*J. M. F.*, août 1925).
173. Pankow. — Der Einfluss der Kastration und Kysterektomie auf den spätere Befinden der operierten Frauen. (*Munch. Med. Wochen*, 1909, pp. 265).
174. Pankow et Gauss. — Die Ausfallerscheinungen nach Operativen und Röntgenkastration. (*Verh. d. Deuts. Gesellsch. f. gyn.*, 1920).
- *Centr. f. Gyn.* 1920 n° 28 p. 753).

175. **Parhon et Goldstein.** — *Archives gén. de méd.*, 1905.
176. **Parhon et Urechia.** — L'influence de la castration sur les phénomènes de l'intoxication strychnique. (*C. R. Soc. biol.*, t. LXXI, 1911, p. 610-613).
— L'influence des époques menstruelles sur la fréquence des accès d'épilepsie. (*Soc. roum. de Neur. et Psych.*, 7 février 1908).
177. **Pfister.** — Die Wirkungen der Kastration auf den weiblichen Organismus. (*Arch. f. gyn.*, t. LVI, pp. 583-634, 1898).
178. **Pinzani (E.).** — Ricerche sperimentali intorno ad alcuni modificazioni portate della castrazione ovarica sul ricambio materno e sulla costituzione del sangue. (*Arch. di ostete. e gin. Napoli*, 1898, V 657-68. — *Arch. ital. di Biol. Turin*, 1899, XXXI 25-31).
179. **Piroche.** — Influence de la castration sur le développement du squelette. (*Thèse Lyon*, 1902).
180. **Porak (R.).** — Les syndromes endocriniens. (*G. Doin*, Paris, 1924).
181. **Porgès et Novak.** — Über die Acidität des Blutes bei Osteomalazie. (*Berl. Klin. Woch.*, 20 oct. 1913, n° 42, p. 1970).
182. **Rabin.** — Association de douleurs pelviennes et de douleurs au niveau de l'épaule chez la femme. (*J. of Amer. med. assoc.*, t. XXX, 1923, 1050).
183. **Randerath (E.).** — Ueber einen Fall von angeborenem Mangel beider Eierstöcke. (*Virchow's arch. f. path. Anat. I ul.*, 1925 CCLIV pp. 798-810).
184. **Rathery.** — Rapport au XVI^e congrès français de médecine, octobre 1922.
185. **Reifferscheid.** — Die Einwirkung der röntgenstrahlen auf tierische und menschliche Tiersocke. (*Strahlentherapie*, t. V).
186. — Die Röntgentherapie in der Gynäkologie. (*Berlin, Veil. J. A. Bach.*)

187. **Retterer (Ed.)**. — Le processus de l'ostéogénèse varie selon les conditions locales et générales. (*C. R. Soc. biol.*, t. LXXXII, 22 février 1919, pp. 168-171).
188. **Reverdy (Jean)**. — Considération sur le Calcium dans l'organisme, particulièrement pendant la gestation. Effet des rayons U. V. sur le Calcium (essai expérimental). (*Thèse Montpellier*, 1923-1924).
189. **Rittmann (R.)**. — Blutkalziumspiegel nach Menstruation. Ein Beitrag zur analyse der endokrinen Störungen in der Gravidität und im Klimakterium. (*Wien. arch. f. inn. Medizin.*, 1924.VIII, 261-288).
190. **Röhmman (von)**. — Über künstliche Ernährung und Vitamin. (*Berlin*, 1916).
191. **Rosni (H.)**. — Arthritismus des Klimakteriums und seine Behandlung. (*Ther. d. gegen.*, n° 3, 1917).
192. **Rowe (A. W.)**, **Alcott (M.-D.)** et **Mortimer (C.)**. — The Metabolism in pregnancy. Changes in the metabolic rate. (*Amer. J. Physiol. Baltim.*, 1924-25) LXXI, pp. 667-678).
193. **Rowinski**. — *Thèse Petrograd*, 1913.
194. **Saidman**. — Les rayons U. V. en thérapeutique. (*Paris*, Doin 1925).
195. **Salis-Basel (von)**. — Erfolgreiche Adrenalinbehandlung bei recidiwierter Osteomalazie. (*Munschen. med. Wosch.*, 1913, n° 46).
196. **Satanowski (S.)**. — Le phosphore inorganique et le calcium du plasma sanguin pendant l'évolution du cal des fractures. (*Soc. arg. de biol.* 1925; *C. R.* p. 826).
197. **Schickele (G.)**. — Action biologique du corps jaune et de la glande interstitielle de l'ovaire. (*Rapport au IV^e congrès de l'association des gyn. et obst. de langue franç.*, Paris, 1, 2, 3 oct. 1925).
198. **Schmutziger**. — *Central f. med. Wiss.*, 1875, p. 948.
199. **Schuchardt (L.)**. — Quantitative Bestimmung von Kalk-Magnesia und Phosphorsäure. — Ausscheidung im

Harn osteomalarischer vor und nach den therapeutischen Eingriffen (Castration künstl. Frühgebürt) (Thèse Würzburg, 1897).

200. **Schultzer (P.).** — Le Calcium et le Phosphore minéral du sérum des rats rachitiques sous l'influence de différents traitements. (*S. dan. de Biol.* 31 août 1925; *C. R. S. Biol.* pp. 1005-1008, 1925).
201. **Segmuller (H.).** — Über Ausfallerserscheinungen und Folgezustände nach doppel-seitiger Ovariectomie. (Thèse Erlangen, 1914, *Munch. med. Woch.* 1915, p. 196).
202. **Sellheim (H.).** — Kastration und Knochenwachstum. (*Beitr. z. geburtsh. u. gynäk.*, Leipz. 1899, II, 236-259,1).
203. **Senator.** — *Berl. klin. Woch.*, 1897, n° 5 et 6, p. 109 et p. 143.
204. **Sherman et Hawley.** — Métabolisme du Ca et du P. chez l'enfant. (*Journ. biol. chem.*, t. LIII, p. 375, 1922).
205. **Sherman (H.-C.), Gillett (L.-H.) et Pope (H.-M.).** — Monthly metabolism of nitrogen, phosphorus and calcium in healthy women. (*The J. of biol. chem.*, 1918, t. XXXIV, pp. 373-377).
206. **Shohl (A.-T.).** — Mineralmetabolism in relation to acid. base equilibrium. (*Physiological reviews*, oct. 1923, pp. 509-543).
207. **Silvestri.** — Castrazione e veleni convulsivante (Stricnina e tosinie tetanifica). (*Gazz. d. osp.*, n° 65 mai, 1910, p. 679).
208. **Spillmann et Benesch.** — Art. Osteomalacie (in *Nouveau traité de médecine*, fasc. 22).
209. **Stander (H.-J.).** — Le sang au point de vue chimique au cours de la gestation. (*Bull. of the John Hopk. Hosp.*, vol. XXXV, n° 399, mai 1924).
210. **Strecker (J.).** — Uebersichtsreferat über physikalische und morphologische Blutfragen in der Gynäk. *Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk.* 1924, LXVI 48-86.

211. **Strümpell.** — Über Osteomalazie. (*Munch. med. Wochenschr.*, LXVI, 7 nov. 1919, pp. 1304-1305).
212. **Tandler et Gross.** — Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharaktere.
213. **Tixier (L.) et Mlle Feldzer.** — *Soc. de pédiat. de Paris*, 20 janv. 1925.
214. **Turan (F.).** — Klimakterium und Gicht. (*Wiener med. Woch.* 1922, LXXII, pp. 770-773).
215. **Turpin (R.-A.).** — La tétanie infantile. Recherches cliniques et expérimentales. (*Paris, Masson* 1925).
216. **Underhill (F.P.) et Dinick (A.).** — The metabolism of inorganic salts. The content of inorganic salts in the blood in pregnancy with special references to calcium. (*J. biol. chem.* t. LVIII, 1923, pp. 133-139).
217. **Vignes (H.).** — Calcium et gestation. (*Journ. des Pratic.* 1922, t. XXXVI n° 39, pp. 634-638).
218. **Vinay.** — La ménopause chez les thyroïdiennes (*Bull. méd.*, 1907).
219. **Voss (H.-E.-V.).** — Conditions de la greffe ovarienne intratesticulaire (recherches histologiques). (*Soc. de biol.*, 31 oct. 1925; *C. R.* pp. 1069, 1925).
220. **Wagner.** — *Wien. med. press.*, 1840, p. 224.
221. **Wallart.** — Ostomalazie und Röntgenkastration. Histologische Untersuchungen. (*Zeits. f. Geburt.* t. LXXX 1918).
222. **Wallart et Hurry.** — (*Mon. f. Geb. und Gyn.*, t. LXXVII, pp. 177).
223. **Weill (E.) et Mouriquand (G.).** — Traitement préventif des maladies par carence. (*Rapp. au XVI^e congrès de méd.*, Paris, oct. 1922).
224. **Weismann-Netter (R.).** — De l'équilibre acide-base du sang et de ses variations dans quelques états physiologiques et pathologiques. (*Paris*, 1925, *Arnette*, 124 pages).
225. **Weill (M.-P.) et Guillaumin (Ch.-O.).** — La calcium chez l'homme. In le rachitisme. (*Collection des travaux de path. comp.*, Paris 1924).

226. **Weil (M.-P.) et Weismann-Netter (R.).** — Concrétions calcaires sous-cutanées et insuffisance thyro-ovarienne. (*Ann. dermat. syphil.*, t. V, n 12. déc. 1924).
227. **Wendt (von) (G.).** — Untersuchungen ueber den Eiweiss- und Salz-Stoffwechsel beim Menschen. (*Skand. arch. f. physiol.*, 1905, XVII, 211).
228. **Werner.** — Beitrag zur Kenntniss des verhaltens der eierstockfunktion nach der Röntgentiefentherapie. (*Arch. f. Gyn.*, t. CXH. 2 1919, pp. 434-451).
229. **Wesselow (O. L. V. de).** — The Calcium and inorganic phosphorus content of the maternal blood during pregnancy and lactation. (*The Lancet*, 29 juillet 1922), pp. 227-228).
230. **Wolf (Maurice).** — L'action biologique de l'ion calcium. Ses applications thérapeutiques en clinique. (*Thèse Paris*, Arnette, éd. 1923).
231. **Woringer (Pierre).** — L'influence de l'adrénaline sur la phosphatémie et sur la calcémie. (*S. de biol. de Strasbourg*, 4 juillet 1924, p. 588).
232. **Zenope.** — Les petits signes de l'insuffisance ovarienne. (*Rev. fr. de gyn. et obstet.*, 25 av. 1924).
233. **Zuntz (L.).** — Experimentelle Untersuchungen ueber den Einfluss der Kastration und der Oophorindareichung auf den Stoffwechsel der Frau. (*Zeitsch. f. Geburtschr.*, 1904 t. LIII, pp. 352-360).
— *Verandl. d. Gyn. Gesel. z. Berlin*, 8 juillet 1904, t. LII-LIII).
— *Arch. f. Gyn.*, t. LXXVIII, p. 106.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
Chapitre Ier. — Etude clinique	13
Chapitre II. — Fonction ovarienne et squelette	30
Chapitre III. — Les faits expérimentaux	37
Chapitre IV. — Etude de la Calcémie et de la Phosphatémie	51
Chapitre V. — Le Paradoxe de l'Ostéomalacie	65
Chapitre VI. — Essais thérapeutiques	76
Conclusion	85
Index des travaux consultés	87
